This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

OIPE JC
FEB 0 7 2003

(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
210 056 B

(21) A bejelentés száma: 6603/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 12. 14.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 38 41 991 1988. 12. 14. DE

(51) Int. Cl.[6]
C 07 D 213/64
A 61 K 31/44
C 07 D 213/80

(40) A közzététel napja: 1990. 02. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1995. 01. 30. SZKV 95/01

(72) Feltalálók:
dr. Fey, Peter, Wuppertal (DE)
dr. Hübsch, Walter, Wuppertal (DE)
dr. Bischoff, Hilmar, Wuppertal (DE)
dr. Schmidt, Delf, Wuppertal (DE)
dr. Petzinna, Dieter, Düsseldorf (DE)
dr. Angerbauer, Rolf, Wuppertal (DE)
dr. Philipps, Thomas, Köln (DE)
dr. Thomas, Günter, Arese (IT)

(73) Szabadalmas:
Bayer Ag., Leverkusen (DE)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) Eljárás szubsztituált 2-piridon-származékok és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

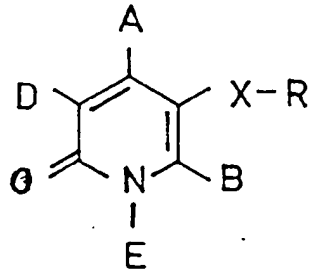
(57) KIVONAT

A találmány új (I) általános képletű 2-piridon-származékok és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A találmány szerint előállítható 2-piridon-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg, amelyben

A jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluoratommal szubsztituált,

B jelentése 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport,



(I)

HU 210 056 B

D jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely azidocsoporttal vagy -OR[4] képletű csoporttal szubsztituált, ahol

R[4] hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált, vagy alkilegységenként legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó trialkil-szilil-csoportot vagy -COR[7] képletű csoportot jelent, amelyben

R[7] egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, vagy

D jelentése -XR képletű csoport, ahol

X jelentése -CH=CH- csoport és

R jelentése (α) képletű csoport vagy -CH(OH)-CH$_2$-CH(OH)-CH$_2$-COOR[8] általános képletű csoport,

amelyben

R[8] hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoportot, nátrium- vagy káliumiont jelent, és

E jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy metoxi-fenil-csoporttal szubsztituált.

A vegyületeknek farmakológiai hatása van, főleg hiperlipoproteinémia, lipoproteinémia vagy arterioszklerózis ellen használhatók fel.

A találmány új (I) általános képletű 2-piridon-származékok és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

Ismeretes, hogy gombatenyészetekből elkülönített laktonszármazékok gátolják a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A-reduktáz enzim (HMG-CoA-reduktáz) működését (Mevinolin; 22478 számú európai szabadalmi bejelentés; 4 231 938 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Ezen túlmenően bizonyos indolszármazékok, illetve pirazolszármazékok is a HMG-CoA-reduktáz enzim inhibitoraiként ismertek (EP–A1 114 027 sz. európai szabadalmi bejelentés; 4 613 610 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A találmány szerint előállítható 2-piridon-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg, amelyben

A jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluoratommal szubsztituált,

B jelentése 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport,

D jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely azidocsoporttal vagy -OR[4] képletű csoporttal szubsztituált, ahol

R[4] hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált, vagy alkilegységenként legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó trialkil-szilil-csoportot vagy -COR[7] képletű csoportot jelent, amelyben

R[7] egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, vagy

D jelentése -XR képletű csoport, ahol

X jelentése -CH=CH- csoport és

R jelentése (α) képletű csoport vagy -CH(OH)-CH$_2$-CH(OH)-CH$_2$-COOR[8] általános képletű csoport,

amelyben

R[8] hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoportot, nátrium- vagy káliumiont jelent, és

E jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy metoxi-fenil-csoporttal szubsztituált.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított, helyettesített 2-piridon-származékok kiemelkedő inhibitorhatást mutatnak a HMG-CoA-reduktáz enzimre (a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktázra).

A találmány szerint előállított (I) általános képletű helyettesített 2-piridon-, ill. pirid-2-tion-származékok több aszimmetriás szénatommal rendelkeznek és ennél fogva különböző sztereokémiai formákban létezhetnek. Mind az egyes sztereoizomerek, mind ezek elegyei találmányunk tárgyát képezik.

A szubsztituensek jelentésétől függően különféle sztereoizomerek adódnak, amelyeket az alábbiakban közelebbről szemügyre kell vennünk:

a) X jelentése -CH=CH- képletű csoport, ezért az (I) általános képletű vegyületek két sztereoizomer alakban létezhetnek, amelyek a kettős kötésnél vagy E-konfigurációjúak (II), vagy Z-konfigurációjúak (III) – a (II) és (III) képletekben, A, B, D, G, E és R jelentése a fenti.

b) Ha az R szubsztituens -CH(OH)-CH$_2$-CH(OH)-CH$_2$-COOR[8] általános képletű csoport

akkor az (I) általános képletű vegyületnek legalább két aszimmetriás szénatomja van, nevezetesen mindkét szénatom, amelyhez hidroxilcsoportok kapcsolódnak. Aszerint, hogy e hidroxilcsoportok milyen térállásban vannak, az (I) általános képletű vegyület vagy eritro-konfigurációjú (IV), vagy treo-konfigurációjú (V). Akár eritro-, akár treo-konfigurációban fordulnak elő ezek a vegyületek, mindkét esetben további két-két enantiomer alak létezik, nevezetesen a 3R,5S-izomerek, illetve a

3S,5R-izomerek (eritro-alak), valamint a 3R,5R-izomerek és a 3S,5S-izomerek (treo-alak). Előnyösek az eritrokonfigurációjú izomerek, különösen előnyös a 3R,5S-izomer, valamint a 3R,5S–3S,5R-racemát.

Amennyiben R jelentése (α) képletű csoport, akkor a helyettesített 2-piridon- és pirid-2-on-származékok legalább két aszimmetriás szénatommal rendelkeznek: nevezetesen az a szénatom, amelyhez a hidroxilcsoport kapcsolódik, és az a szénatom, amelyhez a (c) általános képletű csoport kapcsolódik. Aszerint, hogy a hidroxilcsoportnak milyen a relatív térbeli helyzete, a helyettesített 2-piridon- és pirid-2-on-származékok laktongyűrűjén található szabad vegyértékhez képest, e vegyületek cisz-lakton (VI), vagy transz-lakton (VII) alakjában fordulnak elő.

Amint a cisz-laktonok, úgy a transz-laktonok is ismét csak két-két izomer formában léteznek; nevezetesen a 4R,6R-izomer, illetve a 4S,6S-izomer (cisz-lakton), valamint a 4R,6S-izomer, illetve a 4S,6R-izomer (transz-lakton). A transz-laktonokat előnyben részesítjük. Különösen kedvező a 4R,6S-izomer (transz), valamint a 4R,6S-4S,6R-racemát.

Az (I) általános képletű helyettesített 2-piridonszármazékok – ahol az (I) általános képletben A, B, D, E, G, X és R jelentése a fenti – előállítására szolgáló találmányunk szerinti eljárást az jellemzi, hogy valamely (VIII) általános képletű ketont, ahol a (VIII) általános képletben A, B, D, E és G jelentése a fenti és R^8 jelentése C_{1-4}-alkilcsoport, redukálunk és a megfelelő savak előállítása céljából az így kapott észtereket elszappanosítjuk, a megfelelő laktonok előállítása esetében a karbonsavakat ciklizáljuk, a megfelelő sók előállítása végett vagy az észtereket vagy a laktonokat elszappanosítjuk, és kívánt esetben a kapott izomereket szétválasztjuk.

A találmány szerinti eljárást az A) képletvázlattal szemléltethetjük.

A redukciót a szokás szerint alkalmazott redukálószerek segítségével, kiváltképpen előnyösen a ketonok hidroxivegyületekké történő átalakításához használt szerek segítségével végezzük. Különösen alkalmasak erre a célra a fémhidridek vagy komplex fémhidridek közömbös oldószerben, adott esetben valamilyen trialkil-borát-származék jelenlétében végrehajtott redukciós reakciói. A redukciót célszerűen komplex fémhidridekkel, mint például lítium-boranáttal, nátrium-boranáttal, kálium-boranáttal, cink-boranáttal, lítium-trialkil-hidrido-boranátokkal, nátrium-trialkil-hidrido-boranátokkal, nátrium-ciano-trihidro-boranáttal vagy lítium-alumínium-hidriddel végezzük. Leglőnyösebb, ha a redukciót nátrium-bórhidriddel trietil-borán jelenlétében végezzük.

Oldószerként azok a közönséges szerves oldószerek alkalmazhatók itt, amelyek az adott reakciókörülmények között változáson nem mennek keresztül. Ezek közé tartoznak előnyösen az éterek, mint például a dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán vagy dimetoxi-etán, vagy halogénezett szénhidrogének, mint például a diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán, 1,2-diklór-etán vagy szénhidrogének, mint például a benzol, toluol, vagy a xilol. Az említett oldószerek elegyei szintúgy alkalmazhatók.

A ketocsoport szekunder hidroxicsoporttá történő redukálását különösen kedvező módon végezhetjük olyan reakciókörülmények között, amelyek mellett az egyéb funkciós csoportok – mint például az alkoxi-karbonil-csoport – változáson nem mennek keresztül. E célból különösen előnyös a nátrium-bór-hidrid alkalmazása redukálószerként, trietil-borán jelenlétében, valamilyen közömbös oldószerben, így célszerűen éteres közegben.

A redukciót általában a -80 °C-tól +30 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen -78 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárást általában légköri nyomáson hajtjuk végre. Arra is van azonban mód, hogy az eljárást csökkentett nyomáson vagy túlnyomáson (például 0,5 bar és 5 bar között) végezzük.

A redukálószert általában 1–2 mólnyi, előnyösen 1–1,5 mólnyi mennyiségben alkalmazzuk a ketovegyület 1 móljára számítva.

A fent megadott reakciókörülmények között a karbonilcsoport általában hidroxicsoporttá redukálódik anélkül, hogy a kettőskötésnél egyeskötéshez vezető redukció következne be.

Az (I) általános képletű vegyületek körén belül a karbonsavak az (Ic) általános képletnek felelnek meg, ahol a képletben A, B, D, E és G jelentése a korábban megadottakkal megegyező.

Az (I) általános képletű vegyületek körén belül a karbonsavészterek az (Id) általános képletnek felelnek meg, ahol az A, B, D, E, G szubsztituensek jelentése előzőek szerinti és R^8 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek körén belül a sók az (Ie) általános képletnek felelnek meg – a képletben az A, B, D, E, G szubsztituensek a korábban megadott jelentéssel rendelkeznek és M^{n+} jelentése valamilyen kation, ahol n a kation értékűségét jelzi.

Az (I) általános képletű vegyületek körén belül a laktonok az (If) általános képletnek felelnek meg, ahol a képletben A, B, D, E, G jelentése a fentebb megadott.

Az (Ic) általános képletű találmány szerinti karbonsavak előállítására általában úgy járunk el, hogy az (Id) általános képletű karbonsavésztereket vagy az (If) általános képletű laktonokat a szokásos módszerekkel elszappanosítjuk. Az elszappanosítást általában úgy végezzük, hogy az észtereket vagy a laktonokat közömbös oldószerekben a szokás szerint alkalmazott bázisokkal kezeljük, mimellett általában még az (Ie) általános képletű sók is képződnek, amelyek azután egy második reakciólépésben savas kezeléssel az (Ic) általános képletű szabad savakká alakíthatók át.

Az elszappanosítási reakcióban bázisként felhasználhatók a közönséges szervetlen bázisok. Ezek közé tartoznak előnyösen az alkálifém-hidroxidok vagy alkáliföldfém-hidroxidok, mint például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid, vagy alkálifém-karbonátok, így nátrium- vagy kálium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát, vagy alkálifém-alko-

holátok, mint a nátrium-etanolát, nátrium-metanolát, kálium-metanolát, kálium-etanolát vagy kálium-terc-butanolát. Különösképpen kedvező a nátrium-hidroxid vagy a kálium-hidroxid alkalmazása.

Oldószerként az elszappanosításhoz megfelel a víz vagy az ilyen célra szokás szerint alkalmazott szerves oldószerek. Előnyösen jöhetnek itt számításba alkoholok, így metanol, etanol, propanol, izopropanol vagy butanol vagy éterek, így tetrahidrofurán vagy dioxán, vagy dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid. Különösen célszerű az alkoholok, így a metanol, etanol, propanol vagy izopropanol alkalmazása. A nevezett oldószerek elegyei éppúgy alkalmazhatók.

Az elszappanosítást általában a 0 °C-tól +100 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen +20 °C és +80 °C között végezzük.

Az elszappanosítást általában légköri nyomáson hajtjuk végre. Dolgozhatunk azonban csökkentett nyomáson vagy túlnyomás mellett is (például 0,5 bar-tól 5 bar-ig).

Az elszappanosítás kivitelezése során a bázist általában 1–3 mólnyi mennyiségben, célszerűen 1–1,5 mólnyi mennyiségben alkalmazzuk 1 mól észterre illetve laktonra számítva. Különösen kedvező a reaktánsok moláris mennyiségeinek alkalmazása.

A reakció kivitelezésekor első lépésben az (I) általános képletű sók keletkeznek mint köztitermékek, amelyek izolálhatók. Az (Ic) általános képletű, találmány szerinti eljárással előállított savakat az (Ie) általános képletű sóknak közönséges szervetlen savakkal való kezelése útján kapjuk meg. E savak közé tartoznak előnyösen az ásványi savak, mint például a sósav, bróm, hidrogénsav, kénsav vagy foszforsav. Az (Ic) általános képletű karbonsavak előállításánál célszerűnek bizonyult, hogy az elszappanosítási művelet bázikus reakcióelegyét egy második lépésben a sók izolálása nélkül savanyítsuk meg. A kapott savak azután szokásos módszerekkel elkülöníthetők.

Az (If) általános képletű laktonvegyületek előállítása céljából az (Ic) általános képletű karbonsavakat rendszerint a szokásos módszerek segítségével ciklizáljuk, például a szóbanforgó savaknak közömbös szerves oldószerekben, kívánt esetben a molekulaszűrő jelenlétében történő hevítése által.

Oldószerként e művelethez felhasználhatók szénhidrogének, mint benzol, toluol, xilol, ásványolajfrakciók vagy tetralin vagy diglim vagy triglim. Kedvező a benzol, toluol vagy xilol használata. Éppígy lehetséges az említett oldószerek elegyeinek alkalmazása is. Különösen célszerű a szénhidrogének – ideértve különösen a toluolt – használata molekulaszűrő jelenlétében.

A ciklizálási reakciót általában -40 °C és +200 °C közötti hőfoktartományban, előnyösen -25 °C és +50 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A ciklizálási műveletet általában közönséges nyomáson végezzük, azonban az eljárás kivitelezhető csökkentett nyomáson vagy túlnyomáson is (például 0,5 bar és 5 bar között).

Ezen túlmenően a ciklizálást végezhetjük közömbös szerves oldószerben is, valamilyen, a gyűrűzárást elősegítő, illetve a vízlehasadást katalizáló ágens segítségével. Vízlehasadást előmozdító ágensként előnyösen említhetők itt a karbodiimidek. Karbodiimid-vegyületekként célszerűen N,N'-diciklohexil-karbodiimid-paratoluolszulfonátot, N-ciklohexil-N'-[2-(N''-metil-morfolínium)-etil]-karbodiimidet vagy N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridot használunk.

Oldószerként a reakció kivitelezése céljából a közönséges szerves oldószerek megfelelnek. A számításba jövő oldószerek közé tartoznak az éterek, így a dietil-éter, tetrahidrofurán vagy dioxán, vagy a klórozott szénhidrogének, így a diklór-metán, kloroform vagy szén-tetraklorid, vagy szénhidrogének, mint a benzol, toluol, xilol vagy ásványolajfrakciók. Különösen kedvező a klórozott hidrogének, mint például a diklór-metán, kloroform vagy széntetraklorid alkalmazása.

A reakciót általában a 0 °C-tól +80 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen +10 °C és + 50 °C között végezzük.

A ciklizálás kivitelezése során előnyösnek bizonyult a karbodiimideket, mint dehidratáló ágenseket felhasználó ciklizálási eljárások alkalmazása.

Az izomereknek a sztereoizoméria szempontjából egységes, tiszta alkotórészekre történő szétválasztását ismert módszerekel hajthatjuk végre; így például azzal az eljárással, amelynek leírása az E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962, irodalmi helyen található meg. Célszerű az izomerek szétválasztását a racém észterek szintjén elvégezni. Különösen kedvező itt a (VII) általános képletű transzlaktonok racém elegyének D-(+)- vagy L-(-)-dimetil-benzil-aminnal történő kezelése révén, a szokásos módszerekkel kapott (Ig) általános képletű diasztereomer dihidroxiamidoknak ugyancsak a szokásos kromatográfiás vagy kristályosítási műveletek segítségével az egyes diasztereomerekre történő szétválasztása. A tiszta diasztereomer amidok ezt követő hidrolízise a szokásos módszerekkel, például a diasztereomer amidok szervetlen bázisokkal, így nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal vizes és/vagy szerves oldószeres közegben – szerves oldószerként alkoholok, például metanol, etanol, propanol vagy izopropanol említhetők – történő kezelése révén végezhető el. Így kapjuk a megfelelő (Ic) általános képletű, enantiomerikusan tiszta dihidroxisavakat, amelyek a fent leírt ciklizálás segítségével az enantiomerikusan tiszta laktonokká alakíthatók át. Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek enantiomerikusan tiszta formában történő előállítására nézve általánosságban érvényes az, hogy a fentebb leírt eljárás végtermékeinek konfigurációja a kiindulási anyagok konfigurációjának függvénye.

Az izomerek szétválasztását példaértékűen a B) reakcióvázlat segítségével szemléltetjük.

A kiindulási anyagokként felhasznált (VIII) általános képletű ketonok új vegyületek.

Az említett (VIII) általános képletű ketonok – ahol a képletben A, B, D, E, G és R^8 jelentése az előzőek szerinti – előállítására eljárást dolgoztunk ki, amelyet

az jellemez, hogy valamilyen (IX) általános képletű aldehidet – ahol a képletben A, B, D, E és G jelentése a fenti – közömbös oldószerben valamely (X) általános képletű acetecetészter-származékkal – amelynek képletében R^8 jelentése a fenti – bázis jelenlétében reagáltatunk.

Ezt az eljárást például a C) reakcióvázlaton mutathatjuk be.

Ennél az eljárásnál bázisként a szokás szerint erős bázisként ismert és alkalmazott vegyületek jöhetnek szóba. Ezek közé tartoznak előnyösen a szerves lítiumvegyületek, mint például az n-butil-lítium, szek-butil-lítium, terc-butil-lítium vagy fenil-lítium, továbbá amidok, mint például lítium-diizopropil-amid, nátrium-amid vagy kálium-amid vagy lítium-hexametil-diszilil-amid, valamint alkálifém-hidridek, mint a nátrium-hidrid vagy kálium-hidrid. Az említett bázisok keverékeit is alkalmazhatjuk. Különösen kedvező az n-butil-lítium, a nátrium-hidrid vagy ezek elegyeinek a használata.

Adott esetben fémhalogenid-adalékok, így például magnézium-klorid, cink-klorid vagy cink-bromid alkalmazása előnnyel jár. Különösen kedvező a cinkhalogenid-adalék használata.

Oldószerként a közönséges szerves oldószerek, amelyek az adott reakciókörülmények között nem változnak, itt általában megfelelően alkalmazhatók. Ezek közé tartoznak kiváltképpen az éterek, mint a dietil-éter, tetrahidrofurán, dioxán vagy dimetoxi-etán, vagy a szénhidrogének, így a benzol, toluol, xilol, ciklohexán, hexán, vagy az ásványolajfrakciók. Az említett oldószerek elegyeinek felhasználása ugyancsak lehetséges. Különösen kedvező az éterek, így a dietil-éter vagy a tetrahidrofurán alkalmazása.

A reakciót általában a -80 °C-tól +50 °C-ig terjedő hőfoktartományon belül, előnyösen -20 °C és szobahőmérséklet között játszatjuk le.

Az eljárást rendszerint normál nyomáson végezzük; lehetséges azonban az eljárásnak csökkentett nyomáson vagy túlnyomáson – például egy 0,5 bar és 5 bar közötti nyomástartományban – történő kivitelezése is.

Az eljárás kivitelezésekor az acetecetésztert általában 1–2 mólnyi, kedvező esetben 1–1,5 mólnyi mennyiségben alkalmazzuk 1 mól aldehidre számítva.

A (X) általános képletű, kiindulási anyagokként felhasznált acetecetészter-vegyületek ismertek, vagy ismert módszerekkel (Beilstein's Handbuch der organischen Chemie, III. 632; 438) előállíthatók.

A találmány szerinti eljárásban felhasználható acetecetészter-vegyületek közül példaképpen a következőket említjük meg: acetecetsav-metilészter, acetecetsav-etilészter, acetecetsav-propilészter, acetecetsav-izopropilészter.

A (IX) általános képletű, kiindulási anyagokként felhasznált aldehidek előállítását a D) reakcióvázlat segítségével szemléltetjük.

A D) reakcióvázlat szerint a (XI) általános képletű 2-piridonokat – amelyek képletében R^{11} jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – az első lépésben [1] valamilyen közömbös oldószerben, így valamilyen éterféleségben, például dietil-éterben, tetrahidrofuránban, valamilyen fémhidrid redukálószerrel, így például lítium-alumínium-hidriddel, nátrium-ciano-bórhidriddel, nátrium-alumínium-hidriddel, diizobutil-alumínium-hidriddel vagy nátrium-bisz-(2-metoxi-etoxi)-dihidro-alumináttal, a -70 °C-tól +100 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban – célszerűen -70 °C-tól szobahőmérsékletig, illetve szobahőmérséklettől +70 °C-ig az alkalmazott redukálószertől függően – a (XII) általános képletű hidroximetil-vegyületekké redukáljuk. Előnyösen végezhetjük a redukció diizobutil-alumínium-hidriddel tetrahidrofuránban a -78 °C-tól szobahőmérsékletig terjedő hőfoktartományon belül. A (XII) általános képletű hidroximetil-származékokat egy második lépésben [2], szokásos módszerek szerint a (XIII) általános képletű aldehidekké oxidáljuk. Az oxidációt például piridinium-kloro-kromáttal, adott esetben alumíniumoxid jelenlétében, közömbös oldószerekben, így klórozott szénhidrogénekben, előnyösen diklórmetánban végezhetjük; a reakcióhőmérséklet a 0 °C-tól 60 °C-ig terjedő tartományon belül van, előnyösen szobahőmérsékleten dolgozunk.

Egy másik előnyös kiviteli mód szerinti trifluorecetsav/dimetilszulfoxid elegyben a Swern-oxidáció szokásos módszerével dolgozunk. A (XIII) általános képletű aldehideket egy harmadik lépésben [3] reagáltatjuk dietil-2-(ciklohexil-amino)-vinil-foszfonáttal, nátrium-hidrid jelenlétében, valamilyen közömbös oldószerben, mint amilyenek az éterek, így például dietil-éterben, tetrahidrofuránban vagy dioxánban, célszerűen tetrahidrofuránban, -20 °C és +40 °C között, előnyösen -5 °C és szobahőmérséklet között; a reakció termékei a (IX) általános képletű aldehidek.

A kiindulási vegyületekként felhasznált (XI) általános képletű piridonok új vegyületek. Általában az E) reakcióvázlaton (B séma) bemutatott módon nyerhetők a (XIV) általános képletű 3,4-dihidro-pirid-2-onok oxidációja révén. A (XIV) általános képletű dihidropiridonoknak a (XI) általános képletű piridonokkal történő oxidációját – a képletben R^{11} jelentése az előzőek szerinti – például krómoxiddal vagy nátrium-nitrittel végezhetjük jégecetben, -20 °C és +150 °C közötti hőmérsékleten, továbbá salétromsavval vizes szuszpenzióban, vagy cériumsókkal, mint például ammónium-ceri(III)-nitráttal acetonitrilből és vízből álló oldószerelegyben. Célszerű a reakciót acetonitril-víz elegyben ammónium-ceri(III)-nitrátban elvégezni.

Az itt felhasznált (XIV) általános képletű 3,4-dihidro-pirid-2-on kiindulási vegyületek újak. E vegyületeket általában a megfelelőképpen helyettesített, (XV) általános képletű, α,β-telítetlen karbonsavésztereknek – ahol a képletekben A, B, D és R^{11} jelentése a fenti – és a megfelelően helyettesített, (XVI) általános képletű β-amino-α,β-telítetlen karbonsavésztereknek a reagáltatásával állítjuk elő.

Az eljárást vagy úgy kivitelezhetjük, hogy a reagenseket önmagukban reagáltatjuk, vagy úgy, hogy valamilyen magas forráspontú oldószerben, mint például etilénglikolban, bázikus körülmények között, alkálifém-alkoholátok, így például nátrium- vagy kálium-metanolát segítségével, szobahőmérséklettől +200 °C-ig terjedő hő-

mérsékleten, vagy jégecetben szobahőmérsékleten végezzük a reakciót. Kedvező a reakciót +140 °C hőmérsékleten alkálifém-alkoholáttal lefolytatni.

A reakciót az F) reakcióvázlat (C szkéma) szemlélteti.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében A, B, D, E, X és R jelentése a korábban megadottakkal megegyező és G jelentése kénatom, a (XI) általános képletű 2-piridonokból – ahol a képletben A, B, D és E jelentése a fenti – kívánt esetben az irodalomból ismert módszerek (A. Y. Guttsaid et al., Khim., Geterotsikl. Soedin., 1987, 9, 1233–1237) segítségével előállíthatjuk.

A (XIV) általános képletű dihidropiridonokból a fent leírt módon, oxidációval előállított (XI) általános képletű piridonokat ezután megfelelő redukálószerek, így például lítium-alumínium-hidrid, diizobutil-alumínium-hidrid vagy nátrium-bisz-(2-metoxi-etoxi)-dihidro-aluminát segítségével, közömbös oldószerben, mint például tetrahidrofuránban vagy toluolban a (XVIII) általános képletű piridonokká redukálhatjuk.

A (XVIII) általános képletű piridonokat ismert módszerek segítségével a (XIX) általános képletű piridonokká alakíthatjuk át; például valamilyen alkil-halogeniddel vagy benzil-halogeniddel, bázis – így például nátrium-hidrid – jelenlétében történő reagáltatással, vagy valamilyen trialkil-szilil-halogeniddel vagy egy savhalogeniddel valamilyen bázis, így imidazol, piridin vagy trietil-amin jelenlétében történő reagáltatása útján. A (XVIII) általános képletű piridonok hidroxilcsoportját ismert módszerek alkalmazásával egy kilépő csoporttá alakíthatjuk; például trifluor-metán-szulfonsavanhidriddel, tionil-kloriddal vagy metán-szulfonsav-kloriddal bázis jelenlétében reagáltatva. A kilépő csoport ezután ismert eljárások segítségével nukleofil csoportokkal kicserélhető.

A (XVII), (XVIII) és (XIX) általános képletű vegyületek képletében az A, B, E, R^4 és R^{11} csoportok jelentése az előzőek szerinti.

A (XVIII) illetve (XVII) általános képletű piridonvegyületeket – ahol a képletekben az A, B, R^{11} csoportok jelentése a fenti és E jelentése hidrogénatom – alkil- vagy benzil-halogenidekkel valamilyen bázis, így például kálium-karbonát, nátrium-hidrid jelenlétében reagáltatva, avagy valamilyen savhalogeniddel egy bázis, így imidazol, piridin vagy trietil-amin jelenlétében reagáltatva e vegyületek N-alkil- illetve N-acil-származékai előállíthatók.

Az (I) általános képletű, találmány szerinti eljárással előállított vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és gyógyszerekként alkalmazhatók. Közelebbről e vegyületek a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG–CoA) reduktáz inhibitorral és ennek következtében a koleszterin bioszintézisének gátlói. Ennélfogva ezek a vegyületek felhasználhatók a hiperlipoproteinémia, lipoproteinémia vagy az arterioszklerózis kezelésére. A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagok ezenkívül a vér koleszterintartalmának csökkentését idézik elő.

Az enzimaktivitás meghatározását G. C. Ness és munkatársai, Archives of Biochemistry and Biophysics, *197*, 493–499. (1979) módosított eljárása segítségével végeztük. Hím Rico-patkányokat (testtömeg 300–400 g) 11 napon keresztül olyan Altrominpor-takarmánnyal etettük, amelynek 1 kg-nyi mennyiségéhez 40 g kolesztiramint kevertünk hozzá. Az állatok lefejezése után májukat kivettük és jégre helyeztük. A májakat felaprítottuk és Potter-Elvejem-típusú homogenizátorban háromszoros térfogatú pufferrel háromszor egymás után homogenizáltuk. A puffer összetétele a következő volt: 0,1 m szacharóz, 0,05 m KCl, 0,04 m K_xH_y-foszfát, 0,03 m etilén-diamin-tetraecetsav, 0,002 m ditio-trietol=(SPE)-puffer; pH = 7,2. Ezt követően a szuszpenziót 15 percen keresztül 15 000 g-vel centrifugáltuk és az üledéket eldobtuk. A felülúszót 75 percen át 100 000 g-vel centrifugáltuk, a pelletet 1/4 térfogatrész SPE-pufferban felvettük, újra homogenizáltuk és ismételten 60 percen keresztül 100 000 g-vel centrifugáltuk. A pelletet térfogatának 5-szörösét kitevő térfogatú SPE-pufferral vettük fel, homogenizáltuk, -78 °C hőmérsékleten lefagyasztottuk és e hőmérsékleten tároltuk (= enzimoldat).

A találmány szerinti eljárással előállított kísérleti vegyületeket (illetve a referenciavegyületként alkalmazott Mevinolint) dimetil-formamidban, 5 térfogat% 1 n NaOH hozzáadása mellett feloldottuk, és ezen oldat 10 mikroliteres alikvotjait az enzimteszt során különböző koncentrációkat létrehozva alkalmaztuk. A teszt úgy indult, hogy a kísérleti vegyületeket az enzimmel 37 °C hőmérsékleten 20 percen keresztül előinkubáltuk. A tesztfolyadék térfogata 0,380 ml volt és 4 mikromol glükóz-6-foszfátot, 1,1 mg szarvasmarha szérumalbumint, 2,1 mikromól ditio-treitolt, 0,35 mikromól NADP-t, 1 egység glükóz-6-foszfát-dehidrogenázt, 35 mikromól, 7,2 pH-jú K_xH_y-foszfát puffert, 20 mikroliter enzimpreparátumot és 56 nanomól 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A-t (glutaril-3-^{14}C-t) tartalmazott, mely utóbbinak a fajlagos aktivitása 100 000 bomlás/perc volt.

60 perces 37 °C hőmérsékleten történő előinkubálás után a tesztfolyadékot lecentrifugáltuk, és a felülúszót 600 mikroliterét egy 0,7 × 4 cm-es,100–200 mesh szemcseméretű 5-klorid-aníoncserélővel töltött oszlopra vittük fel. A felvitt anyagot 2 ml desztillált vízzel utánmostuk és az oszlopról lejövő frakciót plusz a mosóvizet 3 ml Awuasol-lal elegyítettük, majd LKB szcintillációs számlálóval megmértük a beütésszámot. A százalékos gátlást a tesztvegyület koncentrációjával szemben ábrázolva az IC_{50}-értékeket intrapolációval határoztuk meg. A relatív gátló erő meghatározásához a Mevinolin referencia vegyület IC_{50}-értékét 1-nek vettük és a kísérletbe állított találmány szerinti vegyületek egyidejűleg meghatározott IC_{50}-értékeivel összehasonlítottuk.

Az eredményeket az alábbi táblázatban adjuk meg.

Példa	Relatív aktivitás
20.	13
43.	15
25.	32
48.	30
Mevinolin (refecencia)	1

A koleszterin-bioszintézis mérése HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok adását követően

Cca. 180 g testtömegű hím patkányok 16 órával a táplálék megvonása után kapták a tesztvegyületet 1,75 T-os Trangacanth-oldat formájában, 10 ml/testtömeg kg alakjában. Az ellenőrző csoport csak a vivőanyagot kapta. A kísérleti vegyület alkalmazása után különböző időpontokban kaptak az állatok egyenként 20 mikrocurie ^{14}C-acetátot intraperitoneálisan. A ^{14}C-acetát-injekciók beadása után különböző időpontokban az állatokat leöltük, májukat kivettük, és extrakció, valamint az azt követő radioaktivitásmérés segítségével a koleszterinszintézis sebességét meghatároztuk.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat ismert eljárások segítségével vihetjük a különböző felhasználások céljára alkalmas gyógyszerformákba; így tabletták, drazsék, pilulák, granulátumok, aeroszolok, szirupok, emulziók, szuszpenziók és oldatok készülhetnek, nem toxikus, gyógyszerészetileg alkalmas hordozó- vagy oldószerek felhasználásával. Ezekben a formulációkban a gyógyászatilag hatékony vegyület 0,5–98 tömeg% koncentrációban, előnyösen 1–90 tömeg% koncentrációban kell hogy előforduljon, a kompozíció össztömegére számítva – azaz olyan mennyiségben, amely elegendő ahhoz, hogy a dozírozásban az adott flexibilitás elérhető legyen.

A gyógyszerformulációkat például úgy készíthetjük el, hogy a hatóanyagokat az oldószerekkel és/vagy hordozóanyagokkal összekeverve felhígítjuk, adott esetben emulgeálószerek és/vagy diszpergálószerek alkalmazásával, mimellett például, ha hígítószerként vizet használunk, akkor kívánt esetben segédoldószer gyanánt szerves oldószereket is alkalmazhatunk.

Segédanyagokként példaképpen a következőket említjük: víz, nem-toxikus szerves oldószerek, így paraffinok (például ásványolajfrakciók), növényi olajok (például földimogyoróolaj/szezámolaj), alkoholok (például etilalkohol, glicerin), hordozóanyagok, mint például természetes kőzetek lisztfinomságú őrleményei (például kaolinok, földpátok, talkum, kréta), szintetikus kőzetlisztek (például nagy diszperzitásfokú kovasav, szilikátok), cukrok (például nád-, tej- és szőlőcukor), emulgeálószerek (például polioxietilén-zsírsavészterek, polioxietilén-zsíralkoholéterek, alkilszulfonátok és arilszulfonátok), diszpergálószerek (például lignin-szulfitszennylúgok, metilcellulóz-féleségek, keményítőfélék és polivinil-pirrolidon) és csúsztatószerek (például magnézium-sztearát, talkum, sztearinsav és nátrium-laurilszulfát).

E gyógyszerformák alkalmazása a szokott módon történik; célszerűen orálisan, parenterálisan, perlingválisan vagy intravénásan. Orális alkalmazás esetében a tabletták az előzőekben említett hordozóanyagokon kívül magától értetődően még más adalékokat is tartalmazhatnak, így nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot és dikalcium-foszfátot, együtt a különböző töltőanyagokkal, mint a keményítő – előnyösen burgonyakeményítő –, zselatinféleségek és hasonlók. Ezen túlmenően a tablettázáshoz csúsztatóanyagok, így magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és talkum is felhasználhatók. A vizes szuszpenziók esetében a hatóanyagokat a fent említett segédanyagokon kívül még különböző ízjavító adalékokkal vagy színező anyagokkal is elegyíthetjük.

Parenterális alkalmazás esetén a hatóanyagokon kívül különféle, alkalmas folyékony vivőanyagokat is felhasználhatunk.

Általában előnyösnek mutatkoznak intravénás alkalmazás esetén a hatóanyagokból mintegy 0,001–1 mg/kg, előnyösen mintegy 0,01–0,5 mg/kg mennyiséget alkalmazni az állatok testtömegére számítva, a hatékony eredmények elérése érdekében. Orális alkalmazáskor a dózisok mintegy 0,1–20 mg/kg, előnyösen 0,1–10 mg/kg között vannak. Mindazonáltal adott esetben kívánatos lehet a megadott mennyiségektől való eltérés, éspedig a testömeg, illetve az alkalmazási mód és a bejuttatás helye függvényében, továbbá a gyógyszerrel szembeni egyéni érzékenység, a gyógyszerformulációk fajtája és a beadás időpontja, valamint a beadások időintervallumának függvényekként.

Így egyes esetekben kielégítő lehet az előzőleg megadott minimálmennyiségeknél kevesebb szer beadagolása, míg más esetekben említett felső határértéket is túl kell lépni. Nagyobb mennyiségek alkalmazása esetén ajánlatos, hogy ezt a nagyobb mennyiséget a nap folyamán több alkalommal, egyszeri dózisokba szétosztva kapja a paciens.

Előállítási példák

1. Példa

3-Amino-4-metil-pent-2-énsav-etilészter előállítása

500 g (3,16 mól) izobutil-ecetsav-etilésztert 1500 ml pro anal. toluolban feloldottunk és az oldathoz 10,8 g p-toluol-szulfonsavat (× 4 H_2O) adtunk, és az elegyet szobahőmérsékleten, keverés közben ammóniagázzal telítettünk, és a reakcióelegyet éjszakán át állni hagytuk. Ezt követően vízfürdőn refluxoltuk az elegyet és folyamatosan ammóniagázt vezettünk beléje, ameddig a számított vízmennyiség ki nem vált (8 órai reflux után 47 ml víz). Ezután éjszakán át hagytuk lehűlni, a kivált csapadékot leszívattuk és toluollal után öblítettük. Az egyesített toluolos fázisokat vízzel többször átmostuk, majd nátrium-szulfáton megszárítottuk, vákuumban betöményítettük és nagyvákuumban ledesztilláltuk. Forráspont: 82–85 °C (133,3 Pa).

Kitermelés: 315 g (kb. 90%-os tisztaságú anyag, az elméleti hozam 63,4%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,13 (d, 6H), 1,25 (d, 6H), 2,32 (szept, 1H), 4,12 (q, 2H), 4,56 (s, 1H).

2. Példa

1-Karbometoxi-2-(4-fluor-fenil)-propénsav-metilészter előállítása

229 ml (2 mól) malonsav-dimetilésztert, 223 ml (2 mól) 4-fluor-benzaldehidet, 40 ml piperidint és 103 ml jégecetet 1,5 liter ciklohexánban éjszakán át vízfürdőn refluxálunk. Szobahőmérsékletre való lehűtés után a reakcióelegyet etil-acetátban felvesszük, vízzel mossuk, nátrium-szulfát segítségével megszárítjuk és ledesztilláljuk. Forráspont: 135–140 °C (133,3 Pa)

Kitermelés: 342,9 g (az elméleti 72%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 3,85 (s, 6H), 7,0–7,5 (m, 4H), 7,7 (s, 1H).

3. Példa

3,4-Dihidro-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-(1H)-pirid-2-on-3,5-dikarbonsav-3-metil-5-etil-észter előállítása

114,3 g (0,48 mól) 1-karbometoxi-2-(4-fluor-fenil)-propénsav-metil-észtert, 75,4 g (0,48 mól) 3-amino-4-metil-pent-2-énsav-etil-észtert, 1 g nátrium-metilátot és 5 ml etanolt 60 órán keresztül 140 °C fürdőhőmérsékleten kevertünk, és a kapott anyagot etanolból átkristályosítottuk.

Op.: 124 °C.

Kitermelés: 115,4 g (az elméleti 66%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,1–1,3 (m, 9H), 3,55 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,1 (q, 2H), 4,2 (szept. 1H), 4,65 (d, 1H), 6,9–7,2 (m, 4H), 7,7 (s, 1H).

4. Példa

4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-(1H)-pirid-2-on-3,5-dikarbonsav-3-metil-5-etil-észter előállítása

10,8 g (30 mól) 3. példa szeriti vegyületet és 3,9 g (39 mmól) krómtrioxidot 100 ml jégecetben visszafolyató hűtés mellett forraltuk, majd 2 óra elteltével még egyszer 2 g (20 mmól) krómtrioxidot adagoltunk az elegybe és éjszakán át folytattuk a forralást visszafolyató hűtés mellett. Az oldószert ledesztilláltuk, a maradékot hígító sósavban feloldottuk, éterrel mostuk, az egyesített éteres fázisokat vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal majd ismét vízzel mostuk, nátrium-szulfát segítségével megszárítottuk és 70–230 mesh szemcseméretű szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/petroléter 1:1 arányú elegyével kromatografáltuk.

Kitermelés: 5,5 g (az elméleti kitermelés 51%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,9 (tr, 3H), 1,4 (d, 6H), 3,15 (szept. 1H), 3,6 (s, 3H), 3,9 (q, 2H), 7,0–7,3 (m, 4H), 12,2 (s, 1H).

5. Példa

4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-3,5-dikarbonsav-3-metil-5-etil-észter előállítása

11,3 g (31 mmól) 4. példa szerinti vegyületet, 1,2 g (50 mmól) nátrium-hidridet és 4 ml (62 mmól) metil-jodidot 50 ml dimetil-formamidban feloldottunk, és az oldatot 2 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítettük, majd az elegyet szobahőmérsékletre történő lehűtést követően 500 ml vízre öntöttük, és egyenként 150 ml dietil-éterrel háromszor extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk és nátrium-szulfáttal víztelenítettük. Az oldószer vákuumban történt ledesztillálása után 11,1 g cím szerinti vegyületet kaptuk.

Kitermelés (nyers): 95,2% az elméleti kitermeléshez viszonyítva.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,95 (tr, 3H), 1,3 (d, 6H), 3,15 (szept. 1H), 3,6 (s, 3H), 4,0 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 7,0–7,3 (m, 4H).

6. Példa

4-(4-Fluor-fenil)-3-hidroxi-metil-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-karbonsav-etilészter előállítása

1,48 g (3,95 mmól) 5. példa szerinti vegyületet 30 ml toluolban feloldottunk, nitrogénatmoszférában -78 °C-ra lehűtöttük az oldatot és ezen a hőmérsékleten diizobutil-alumínium-hidrid 1,5 mólos toluolos oldatából 6,6 ml-t (10 mmól) hozzácsepegtettünk. Eltávolítva a hűtőfürdőt szobahőmérsékleten még 2 órán keresztül az elegyet utánkevertük. 20%-os vizes kálium-nátrium-tartarát oldattal végzett hidrolízis után a szerves fázist elválasztottuk, a vizes fázist háromszor toluollal átmostuk, az egyesített szerves fázisokat telített konyhasóoldattal mostuk és nátrium-szulfáttal víztelenítettük.

Az oldószernek vákuumban történt ledesztillálása után 1,52 g olajat kapunk, amelyet kieselgélen (ecetészter/petroléter 1:5 arányú elegye) kromatografálunk.

Kitermelés: 520 mg (az elméleti 38%-a) és 310 mg (21%) edukt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,95 (tr, 3H), 1,3 (d, 6H), 2,3 (tr, 1H), 3,1 (szept, 1H), 3,95 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,4 (d, 2H), 7,0–7,3 (m, 4H).

7. Példa

4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-1-metil-pirid-2-on-5-karbonsav-etilészter előállítása

520 mg (1,5 mmól) 6. példa szerinti vegyületet 42 mg (1,75 mmól) nátrium-hidriddel és 0,3 ml (4,5 mmól) metil-jodiddal 4 ml dimetil-formamidban 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertünk. A reakcióelegyet jeges vízre öntöttük, háromszor dietil-éterrel átmostuk, az egyesített éteres fázisokat vízzel és telített konyhasóoldattal mostuk és nátrium-szulfáttal víztelenítettük. Az oldószer eltávolítása után a rotációs bepárlóban 520 mg olaj maradt vissza.

Kitermelés: 100% az elméletihez képest.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,95 (tr, 3H), 1,3 (d, 6H), 3,1 (szept, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,95 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,1 (s, 2H), 7,0–7,3 (m, 4H).

8. Példa

4-(4-Fluor-fenil)-5-hidroxi-metil-6-izopropil-3-metoxi-metil-1-metil-pirid-2-on előállítása

1,19 mg (3,5 mmól) 7. példa szerinti vegyületet a 6. példában leírtakkal analóg módon 5,2 ml (7,7 mmól) 1,5 mólos toluolos diizopropil-alumíniumhidrid-oldattal redukáltuk. Szilikagélen végzett kromatografálás (futtatószer etil-acetát/petroléter 1:5) után 730 mg szilárd anyagot kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 66%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,2 (tr, 1H), 1,3 (d, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,4 (szept, 1H), 4,05 (2s, 5H), 4,35 (d, 2H), 7,1–7,3 (m, 4H).

9. Példa

4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-1-metil-pirid-2-on-5-karbaldehid előállítása

A 8. példa cím szerinti vegyületéből 0,7 g-ot (2,2 mmól) 120 ml diklór-metánban feloldottunk és ehhez az oldathoz 568 mg (2,64 mmól) piridinium-klór-

kromátot adagolunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, Kieselgélen keresztül leszívattuk, 200 ml diklór-metánnal átmostuk, nátrium-szulfáttal víztelenítettük és az oldószernek rotációs bepárlóban történt eltávolítása után 670 mg olaj maradt vissza.

Kitermelés: az elméleti 96%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,3 (d, 6H), 3,25 (s, 3H), 4,0 (szept, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,1–7,3 (m, 4H), 9,7 (s, 1H).

10. Példa

(E)-3-[4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-prop-2-enál előállítása [(IX) általános képletű]

59 mg (2,5 mmól) nátrium-hidridet 6 ml vízmentes tetrahidrofuránban felszuszpendálunk és a szuszpenzióhoz nitrogénatmoszférában -5 °C hőmérsékleten 804 mg (3,1 mmól) dietil-2-(ciklo-hexil-amino)-vinil-foszfonát 6 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát hozzácsepegtettük. 0,65 g (2,05 mmól) 9. példa címvegyületét 15 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldva 30 perc elteltével ugyanezen a hőmérsékleten az előbbi reakcióelegyhez hozzácsepegtettük, majd az egész elegyet 30 percig refluxáltuk. Szobahőmérsékletre való lehűtés után az elegyet 200 ml jéghideg vízbe öntöttük, és a szuszpenziót háromszor egyenként 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat telített konyhasóoldattal mostuk és nátrium-szulfát fölött megszárítottuk. A vákuumbepárlás utáni maradékot 5 ml toluolban fölvettük, 0,9 g (7 mmól) oxálsav-dihidrátnak 12 ml vízzel készült oldatával elegyítettük, majd az elegyet 90 percen keresztül visszafolyató hűtés mellett forraltuk. A szobahőmérsékletre történt lehűtés után a fázisokat elkülönítettük; a szerves fázist telített konyhasóoldattal mostuk, nátrium-szulfát fölött víztelenítettük és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot diklór-metánban feloldottuk és szilikagélen szűrtük. Kitermelés: 560 mg szilárd anyag (az elméleti 79,6%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,3 (d, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (szept, 1H), 4,05 (s, 5H), 5,9 (dd, 1H), 7,05–7,3 (m, 5H), 9,35 (d, 1H).

11. Példa

(E)-7-[4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-énsav-metil-észter előállítása [(VIII) általános képletű]

80 mg (3,4 mmól) nátrium-hidrid 3 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához nitrogénatmoszférában, -5 °C hőmérsékleten 0,35 ml (3,3 mmól) acetecetsav-metilésztert csepegtetünk. 15 perc múlva ugyanezen a hőmérsékleten 2,3 ml (3,3 mmól) 15%-os, n-hexánban oldott butil-lítium és 3,3 ml (3,3 mmól) 1 mólos éteres cinkklorid-oldat hozzácsepegtetése, majd 15 perces utókeverés következett. Ezután a 10. példa címvegyületéből 530 mg-ot (1,5 mmól) 8 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldottunk és az oldatot az előbbi reakcióelegyhez hozzácsepegtettük, majd -5 °C hőmérsékleten 30 percen át utánkevertük. A reakcióelegyet óvatosan 100 ml telített vizes ammónium-klorid-oldattal meghígítottuk és az elegyet háromszor egyenként 100 ml dietil-éterrel extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfát fölött víztelenítettük és vákuumban bepároltuk.

Nyers kitermelés: 760 mg (az elméleti hozam 100%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,25 (m, 5H), 2,45 (m, 2H), 3,2 (m, 4H), 3,4 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,2 (dd, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0–7,2 (m, 4H).

12. Példa

Eritro-(E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-énsav-metilészter (17. képletű vegyület) előállítása [(I) általános képletű]

A 11. példa cím szerinti vegyületből 730 mg-ot (1,6 mmól) 13 ml vízmentes tetrahidrofuránban feloldottunk és az oldathoz szobahőmérsékleten 1,9 ml (1,9 mmól) 1 M trietil-borán tetrahidrofuránós oldatát adtuk hozzá, majd 5 percen keresztül levegőt vezettünk át az oldaton és azt -30 °C belső hőmérsékletre lehűtöttük. Ezt követően 72 mg (1,9 mmól) nátrium-bór-hidridet és lassú ütemben 1,3 ml metanolt hozzáadagoltunk, -30 °C hőmérsékleten 30 percen keresztül kevertük az elegyet, és ezután 5 ml 30%-os hidrogén-peroxid és 11 ml keveréket elegyítettük hozzá. A hőmérsékletet eközben 0 °C-ra engedtük felmelegedni, és még 30 percen át ezen a hőmérsékleten utókeverést végeztünk. A reakcióelegyet háromszor egyenként 70 ml etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat egyszer-egyszer 10%-os káliumjodid-oldattal, 10%-os nátriumtioszulfát-oldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal, nátrium-szulfát fölött víztelenítettük és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot szilikagél oszlopon (100 g 230–400 mesh szemcseméretű szilikagél; etil-acetát/petroléter eluens) kromatografáltuk.

Kitermelés: 350 mg olaj (az elméleti kitermelés 47,6%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,25 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,28 (szept., 1H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,2 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,0–7,2 (m, 4H).

13. Példa

4-(4-Fluor-fenil)-3-hidroxi-metil-6-izopropil-(1H)-pirid-2-on-5-karbonsav-etilészter előállítása

7,02 g (19,45 mmól) 4. példa szerint előállított vegyületet 1,17 g (29,2 mmól) lítium-alumínium-hidriddel 100 ml tetrahidrofuránban 2 órán keresztül visszafolyató hűtés mellett forraltuk. Ezután 20%-os vizes kálium-nátrium-tartarát oldattal jeges hűtés mellett hidrolizáltuk és a reakcióelegyet dietil-éterrel mostuk. Az egyesített éteres fázisokat vízzel mostuk, nátrium-szulfát segítségével víztelenítettük és az oldószer eltá-

volítása után szilikagél oszlopon végzett kromatográfia (diklór-metán/metanol 20:1 eluenssel) segítségével tisztítottuk.

Kitermelés: 1,09 g (az elméleti 16,8%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,9 (tr, 3H), 1,4 (d, 6H), 3,15 (szept., 1H), 3,9 (q, 2H), 4,05 (tr, 1H), 4,4 (d, 2H), 7,05–7,3 (m, 4H), 12,4 (s, 1H).

14. Példa

1,6-Diizopropil-4-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-metil-pirid-2-on-5-karbonsav-etilészter előállítása

1,6 g (4,8 mmól) 13. példa cím szerinti vegyületét, 1,7 ml (17,3 mmól) 2-jód-propánt és 2,3 g kálium-karbonátot 5 órán keresztül 30 ml acetonban visszafolyató hűtés mellett forraltuk, szűrés és az oldószer eltávolítása után a maradékot diklór-metánban felvettük, a szuszpenziót vízzel mostuk, nátrium-szulfáttal víztelenítettük és szilikagélen (diklór-metán/metanol 40:1 arányú elegyét használva eluensként) kromatografáltuk.

Kitermelés: 1,14 g (az elméleti 63%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,95 (tr, 3H), 1,3 (d, 6H), 1,45 (d, 6H), 2,5 (tr, 1H), 3,1 (szept., 1H), 3,95 (q, 4H), 4,35 (d, 2H), 5,5 (szept., 1H), 7,0–7,3 (m, 4H).

15. Példa

1,6-Diizopropil-4-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-metil-pirid-2-on-5-karbonsav-etil-észter előállítása

1,1 g (2,93 mmól) 14. példa cím szerinti vegyületéből kiindulva, 1,1 ml (17,6 mmól) metil-jodiddal és 155 mg (6,45 mmól) nátrium-hidriddel reagáltatva a 7. példában leírtakkal analóg módon 1,04 g olajat kaptunk. Nyers kitermelés: az elméleti hozam 91%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,95 (tr, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,4 (d, 6H), 3,1 (szept, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,95 (q, 2H), 4,1 (s, 2H), 5,45 (szept, 1H), 7,0–7,4 (m, 4H).

16. Példa

1,6-Diizopropil-4-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-metil-3-metoxi-metil-pirid-2-on előállítása

1,02 g (2,57 mmól) 15. példa cím szerinti vegyületéből kiindulva, a 8. példában leírtakkal analóg eljárással 680 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: az elméleti 76,2%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,15 (tr, 1H), 1,3 (d, 6H), 1,4 (d, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,4 (szept., 1H), 4,05 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 5,4 (szept., 1H), 7,05–7,3 (m, 4H).

17. Példa

1,6-Diizopropil-4-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-metil-pirid-2-on-3-karbaldehid előállítása

680 mg (1,96 mmól) 16. példa cím szerinti vegyületéből kiindulva, a 9. példában leírtakkal analóg módon eljárva 620 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

Kitermelés: 91,6% az elméletihez viszonyítva.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,25 (d, 6H), 1,45 (d, 6H), 3,25 (s, 3H), 4,0 (szept., 1H), 4,05 (s, 2H), 5,5 (szept., 1H), 7,1–7,3 (m, 4H), 9,65 (s, 1H).

18. Példa

(E)-3-[1,6-Diizopropil-4-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-metil-pirid-2-on-5-il]-prop-2-enál (18. képletű vegyület) előállítása [(IX) általános képletű vegyület]

A 17. példa cím szerinti vegyületének 620 mg-jából (1,8 mmól) kiindulva a 10. példa szerinti eljárással analóg módon 550 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 82,5%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,25 (d, 6H), 1,40 (d, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,30 (m, 1H); 4,05 (s, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,85 (dd, 1H), 7,0–7,2 (m, 5H).

19. Példa

(E)-7-[1,6-Diizopropil-4-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-metil-pirid-2-on-5-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-énsav-etilészter előállítása [(VIII) általános képletű vegyület]

A 18. példa cím szerinti vegyületének 520 mg-ját (1,4 mmól) kiindulási anyagként felhasználva, a 11. példában leírtakkal analóg módon 1,11 g nyerstermékket kapunk.

Nyers kitermelés: az elméleti 100%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,15–1,45 (m, 12H), 2,4 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,5 (m, 1H), 5,2 (dd, 1H), 5,4 (m, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0–7,2 (m, 4H).

20. Példa

Eritro-(E)-7-[1,6-diizopropil-4-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidro-hept-6-énsav-etilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

A 19. példa cím szerinti vegyületének 1,05 g-jából (2,16 mmól) kiindulva a 12. példával analóg eljárással 240 mg olajat kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 22,7%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,1–1,5 (m, 14H), 2,40 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,05 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 5,15 (dd, 1H), 5,40 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,95–7,2 (m, 4H).

21. Példa

3,5-Dihidro-metil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on előállítása

3,0 g (8 mmól) 5. példa cím szerinti vegyületéből és 26,6 ml (40 mmól) 1,5 mólos, toluolos diizobutil-alumínium-hidrid oldatból kiindulva a 6. példa eljárásával analóg módon 2,64 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

Nyers kitermelés: az elméleti 100%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,20 (tr, 1H), 1,35 (d, 6H), 2,40 (tr, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 4,35 (d, 1H), 7,1–7,3 (m, 4H).

22. Példa

4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-3,5-dikarbaldehid előállítása

A 21. példa cím szerinti vegyületének 2,60 g-jából (8,5 mmól) kiindulva a 9. példában leírtakkal analóg módon eljárva 2,13 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 83,3%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,35 (d, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (s, 3H), 7,15–7,3 (m, 4H), 9,65 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

23. Példa

(E,E)-3,3-[4-(4-Fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-3,5-diil]-diprop-2-enál előállítása [(IX) általános képletű vegyület]

A 22. példa cím szerinti vegyületének 2,13 g-jából (7,1 mmól) kiindulva a 10. példa eljárásával analóg módon 2,70 g nyersterméket kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 100%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,30 (d, 6H), 3,30 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 5,95 (dd, 1H), 7,0–7,25 (m, 5H), 9,3–9,4 (m, 2H).

24. Példa

3,5-Di-[metil-(E)-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoát-7-il]-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on előállítása [(VIII) általános képletű vegyület]

A 23. példa cím szerinti vegyületének 0,31 g-jából (0,88 mmól) kiindulva, a 11. példa eljárásával analóg módon 1,04 g nyersterméket kaptunk.

Kitermelés: az elméleti hozam 100%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,1–1,4 (m, 6H), 2,3–2,7 (m, 4H), 3,2 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,75 (m, 6H), 4,05 (s, 3H), 4,5 (m, 2H), 5,2 (m, 2H), 6,2 (m, 2H), 6,8–7,2 (m, 4H).

25. Példa

3,5-Di-[metil-eritro-(E)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát-7-il]-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on előállítása [(I) általános képletű vegyület]

A 24. példa cím szerinti vegyületének 1,04 g-jából (0,88 mmól) kiindulva, a 12. példa szerinti eljárással analóg módon, szilikagélen végzett kromatografálás (etil-acetát/petroléter 1:1 arányú elegyével eluálva) útján 74 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 14,3%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,25 (m, 6H), 1,6 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,75 (2s, 6H), 4,05 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 5,25 (dd, 2H), 6,2 (m, 2H), 6,95–7,15 (m, 4H).

26. Példa

3-Benzil-oxi-metil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-karbonsav-etilészter előállítása

630 mg (1,9 mmól) 6. példa cím szerinti vegyületéből és 720 mg benzil-bromidból kiindulva a 7. példával leírtakkal analóg módon végezve a reakciót kaptuk a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 92,2% az elméleti kitermeléshez viszonyítva.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,9 (t, 3H), 1,3 (d, 6H), 3,05 (szept., 1H), 3,95 (q, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 7,0–7,4 (m, 9H).

27. Példa

3-Benzil-oxi-metil-4-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-metil-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on előállítása

A 26. példa cím szerinti vegyületének 700 mg-jából (1,7 mmól) kiindulva a 8. példában leírtakkal analóg módon eljárva 520 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 77,4%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,32 (d, 6H), 3,4 (szept., 1H), 4,02 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,3 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,0–7,4 (m, 9H).

28. Példa

3-Benzil-oxi-metil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-karbaldehid előállítása

A 27. példa cím szerinti vegyületének 500 mg-jából (1,3 mmól) kiindulva a 9. példa eljárásával analóg módon 400 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 78,3%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,25 (d, 6H), 4,0 (szept., 1H), 4,08 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 7,0–7,4 (m, 9H), 9,65 (s, 1H).

29. Példa

(E)-3-[3-Benzil-oxi-metil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-prop-2-enál előállítása [(IX) általános képletű vegyület]

A 28. példa cím szerinti vegyületének 380 mg-jából (0,97 mmól) kiindulva a 10. példában leírtakkal analóg módon eljárva 400 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 78,3%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,28 (d, 6H), 3,32 (szept., 1H), 4,03 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,88 (dd, 1H), 7,0–7,4 (m, 10H), 9,35 (d, 1H).

30. Példa

(E)-7-[3-benzil-oxi-metil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-énsav-etilészter előállítása [(VIII) általános képletű vegyület]

A 29. példa cím szerinti vegyületének 400 mg-jából (0,76 mmól) kiindulva a 11. példával analóg módon 70 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

Kitermelés: az elméleti 20,9%-a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,25 (m, 6H), 2,45 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 5,28 (d, 1H), 7,0–7,4 (m, 9H).

31. Példa

Eritro-(E)-7-[3-benzil-oxi-metil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidro-hept-6-énsav–metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

A 30. példa cím szerinti vegyületének 70 mg-jából (0,13 mmól) kiindulva a 12. példával leírtakkal analóg módon 42 mg cím szerinti vegyületet kaptunk olaj formájában.

Kitermelés: 60,2% az elméletihez viszonyítva.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,1–1,5 (m, 8H), 2,4 (m, 2H), 3,25 (szept., 1H), 3,72 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,2 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 7,0–7,4 (m, 9H).

32. Példa

3-(terc-Butil-dimetil-szilil-oxi-metil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-karbonsav-etil-észter előállítása

A 6. példa cím szerinti vegyületének 600 mg-ját (1,8 mmól) 20 ml dimetil-formamidban feloldottunk és az oldathoz szobahőmérsékleten 304 mg (2 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot, 262 mg (4 mmól) imidazolt és 0,05 g 4-dimetil-amino-piridint adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át kevertük, majd 200 ml vízzel elegyítettük és a pH-t 1 n sósavoldattal 3-ra állítottuk be. Az elegyet háromszor egyenként 100 ml dietil-éterrel extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat telített konyhasóoldattal egyszer mostuk, majd magnézium-szulfát fölött megszárítottuk és vákuumban beszárítottuk. A bepárlási maradékot oszlopon (töltet: 150 g 70–230 mesh szemcseméretű szilikagél, Ø 4 cm, eluens: etil-acetát/petroléter 1:9) kromatografáltuk.

Kitermelés: 700 mg (az elméleti 87%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,0 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,95 (t, 3H), 1,3 (d, 6H), 3,1 (m, 1H), 3,95 (q, 2H), 4,0 (s, 2H), 4,35 (s, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 2H).

33. Példa

Eritro-(E)-7-[3-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi-metil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-énsav-metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

A 32. példa cím szerinti vegyületéből kiindulva a 8–12. példákban ismertetett eljárásokkal analóg úton állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,0 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,25 (m, 6H), 1,5 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (m, 3H), 5,2 (dd, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0–7,3 (m, 4H).

34. Példa

Eritro-(E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-metil-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-énsav-metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

A 33. példa cím szerinti vegyületéből 100 mg-ot (0,18 mmól) 1 ml 1 N sósavoldat és 9 ml metanol elegyében feloldva egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertünk. Betöményítés után a maradékot diklór-metánban vettük fel, a szuszpenziót telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, megszárítottuk és szilikagélen szűrtük (etil-acetát/petroléter 1:1)

Kitermelés: 46 mg (az elméleti 57%-a).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,2 (m, 6H), 1,4 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,35 (m, 3H), 5,2 (dd, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0–7,2 (m, 4H).

35. Példa

1-Karbometoxi-2-fenil-propénsav-metilészter előállítása

Benzaldehidből és malonsav-dimetilészterből a 2. példával analóg módon állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: az elméleti 97,3%-a.

Fp.: 131 °C/1600 Pa

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 3,75 (s, 6H), 7,4 (m, 5H), 7,8 (s, 1H).

36. Példa

Eritro-(E)-7-[6-izopropil-3-metoxi–metil-1-metil-4-fenil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-énsav-metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület)]

A 35. példa cím szerinti vegyületének kiindulva, a 3–12. példákban leírt eljárások analógiájára a cím szerinti vegyülethez jutottunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,2 (m, 6H), 1,4 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,6 (s, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,1 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,2 (dd, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,1–7,5 (m, 5H).

37. Példa

3-Amino-3-ciklopropil-prop-2-énsav-etilészter előállítása

Az 1. példa eljárásával analóg módon, ciklopropil-karbonil-ecetsav-etilészterből kiindulva kaptuk a cím szerinti vegyületet.

Fp.: 63 °C/0,3 mbar.

Kitermelés: az elméleti 24%-a.

38. Példa

Eritro-(E)-7-[6-ciklopropil-4-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-metil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-énsav-metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

A 37. példa cím szerinti vegyületének kiindulva, a 3–12. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,95 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,5 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0–7,2 (m, 4H).

Az 5. példa eljárásának analógiájára etil-jodiddal, benzil-bromiddal és 4-metoxi-benzil-kloriddal végzett alkilezés segítségével előállítottuk a megfelelő N-alkil-származékokat, amelyeket ezután a 6–12. példák eljárásának analógiájára az alábbiakban bemutatott 39., 40. és 41. példák cím szerinti vegyületeivé alakítottunk át.

39. Példa

Eritro-(E)-7-[1-etil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hep-6-énsav-metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,2 (m, 6H), 1,4 (m, 5H), 2,45 (m, 2H), 2,7 (s, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,5 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,05 (m, 3H), 4,3 (m, 1H), 4,5 (q, 2H), 5,2 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,0–7,2 (m, 4H).

40. Példa

Eritro-(E)-7-[1-benzil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-énsav-metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,2 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (s, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,5 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,05 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 5,2 (dd, 1H), 5,5 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 7,0–7,5 (m, 9H).

41. Példa

Eritro-(E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-1-(4-metoxi-fenil)-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-énsav-metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,2 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,7 (s, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,5 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (m, 3H), 4,3 (m, 1H), 5,2 (dd, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,8–7,5 (m, 8H), H).

42. Példa

3,4-Dihidro-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-(1H)-pirid-2-on-5-karbonsav-etilészter előállítása

A 3. példa cím szerinti vegyületéből 20,0 g (55 mmól) és 3,3 g nátrium-kloridot 55 ml dimetil-szulfoxid és 2,5 ml víz elegyében 2,5 órán keresztül 180 °C hőmérsékleten kevertünk és az elegy lehűtése után azt jeges vízre öntöttük. A kiváló szilárd anyagot leszívattuk és etanolból átkristályosítottuk.

Op.: 119–120 °C.

Kitermelés: 12,6 g (az elméleti 75%-a).

43. Példa

Eritro-(E)-7-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-énsav-metilészter előállítása [(I) általános képletű vegyület]

A 42. példa cím szerinti vegyületéből kiindulva a 4., 5. és a 8–12. példákban leírtakkal analóg módon eljárva kaptuk a cím szerinti vegyületet.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,2 (d, 6H), 1,5 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,0 (s, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 5,25 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 7,0–7,3 (m, 4H).

44. Példa

transz-(E)-[2-(4-(4-fluor-fenil)-3-hidroximetil-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,4,5,5-tetrahidro-4-hidroxi-2H-piran-2-on

4,47 g (19 mmol) 34. példa cím szerinti termék 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 100 ml, 0,1 N nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Utána az oldatot 100 ml vízzel hígítjuk, a pH-értéket 1 N sósavval 4,4-re állítjuk és az oldatot diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot 100 ml vízmentes toluolban oldjuk, 40 g 4 angströmös molekulaszűrőt adagolunk, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt egy éjszakán át forraljuk. Utána a molekulaszűrőt eltávolítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot petroléterből kristályosítjuk. Hozam: 3,1 g (az elméleti hozam 74,1%-a)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,27 (M, 6H); 1,4–1,8 (m, 2H); 2,5–2,8 (m, 2H); 3,25 (szept., 1H); 4,03 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,32 (d, 2H); 5,06 (m, 1H); 5,25 (dd, 2H); 6,37 (d, 2); 7,0–7,2 (m, 4H).

45. Példa

Nátrium-eritro-E-7-[4-(4-fluor-fenil)-3-hidroximetil-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát

447 mg (1 mmol) 34. példa cím szerinti vegyület 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 10 ml 0,1 nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Egy óra múlva az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és az vizes fázist fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 446 mg (az elméleti hozam 98%-a)

46. Példa

Nátrium-eritro-E-7-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát

A cím szerinti terméket a 43. példa cím szerinti vegyületéből a 45. példában leírtak szerint állítjuk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 1,0–1,5 (m, 8H); 1,7–2,1 (m, 2H); 3,3–3,65 (m, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,1 (m, 1H); 7,1–4,4 (m, 4H).

47. Példa

Nátrium-eritro-E-7-[4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-1-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoát

A cím szerinti terméket a 12. példa cím szerinti vegyületéből a 45. példában leírtak szerint állítjuk elő.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 0,95–1,4 (m) és 1,2 (d, 8H); 1,7–2,05 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 3,2–3,6 (m, 3H); 3,9 (s, 3H); 3,95 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 5,25 (dd, 1H); 6,1 (d, 1H); 7,1–7,3 (m, 4H).

48. Példa

Nátrium-eritro-E-7-[1-benzil-4-(4-fluor-fenil)-6-izopropil-3-metoxi-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidro-hept-6-enoát

A 45. példa szerint eljárva a 40. példa szerinti vegyületből állítjuk elő a cím szerinti terméket.

49. Példa

Nátrium-eritro-E-7-[1,6-diizopropil-4-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-metil-pirid-2-on-5-il]-3,5-dihidro-hept-6-enoát

A 45. példa szerint eljárva a 20. példa szerinti vegyületből állítjuk elő a cím szerinti terméket.

Alkalmazási példa

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek a szérum koleszterinjét csökkentő hatását a következőképpen tanulmányoztuk.

Többhetes etetési kísérletekben kutyák vérkoleszterinszintjét határoztuk meg. A vizsgálandó anyagot a

kísérlet több hetes időtartama alatt naponta egyszer egy kapszulában egészséges Beagle-kutyáknak az eledellel együtt p. o. adtuk be. Az eledelhez ezen kívül az egész kísérleti periódus folyamán, azaz az alkalmazási periódus előtt, alatt és után, a vizsgálandó anyaghoz epesavszekvesztránsként koleszti ramint (4 g) (100 g táp) kevertünk hozzá.

A kutyáktól hetente kétszer vénás vért vettünk és a szérumkoleszterint enzimatikus úton, egy közönséges, kereskedelmi forgalomban beszerezhető vizsgálati készlet segítségével meghatároztuk. Az alkalmazási periódus alatt mért szérumkoleszterin-értékeket összehasonlítottuk az alkalmazási periódus előtti (kontroll) értékekkel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 2-piridon-származékok és sóik előállítására – az (I) általános képletben

A jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluoratommal szubsztituált,

B jelentése 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport,

D jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely azidocsoporttal vagy -OR^4 képletű csoporttal szubsztituált, ahol

R^4 hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált, vagy alkilegységenként legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó trialkil-szilil-csoportot vagy -COR^7 képletű csoportot jelent, amelyben

R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, vagy

D jelentése -XR képletű csoport, ahol

X jelentése -CH=CH- csoport és

R jelentése (α) képletű csoport vagy -CH(OH)-CH_2-CH(OH)-CH_2-$COOR^8$ általános képletű csoport,

amelyben

R^8 hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoportot, nátrium- vagy káliumiont jelent, és

E jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy metoxi-fenil-csoporttal szubsztituált,

azzal jellemezve, hogy valamely (VIII) általános képletű ketont – a (VIII) általános képletben A, B, D és E jelentése a fenti és R^8 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – redukálunk és kívánt esetben

i) az R^8 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából a kapott észtert elszappanosítjuk;

ii) az R helyén (α) tartalmazó vegyületek előállítása céljából a karbonsavat ciklizáljuk; vagy

iii) a megfelelő sók előállítása végett az észtereket elszappanosítjuk és a kapott savból sót képzünk.

2. Eljárás főleg hiperlipoproteinémia, lipoproteinémia vagy aterioszklerózis elleni gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 2-piridon-származék – az (I) általános képletben

A jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluoratommal szubsztituált,

B jelentése 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport,

D jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely azidocsoporttal vagy -OR^4 képletű csoporttal szubsztituált, ahol

R^4 hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált, vagy alkilegységenként legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó trialkil-szilil-csoportot vagy -COR^7 képletű csoportot jelent, amelyben

R^7 egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, vagy

D jelentése -XR képletű csoport, ahol

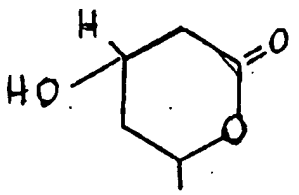
X jelentése -CH=CH- csoport és

R jelentése (α) képletű csoport vagy -CH(OH)-CH_2-CH(OH)-CH_2-$COOR^8$ általános képletű csoport,

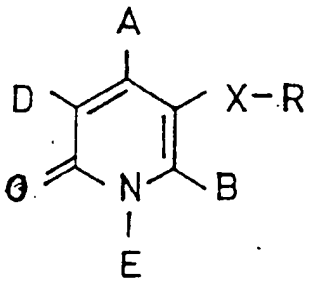
amelyben

R^8 hidrogénatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoportot, nátrium- vagy káliumiont jelent, és

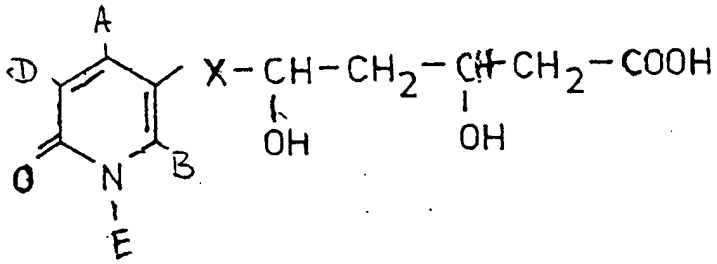
E jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy metoxi-fenil-csoporttal szubsztituált – gyógyászatilag hatásos mennyiségét a szokásos segéd- és/vagy hordozóanyagokkal összekeverve felhasználásra kész gyógyszerformákat állítunk elő.



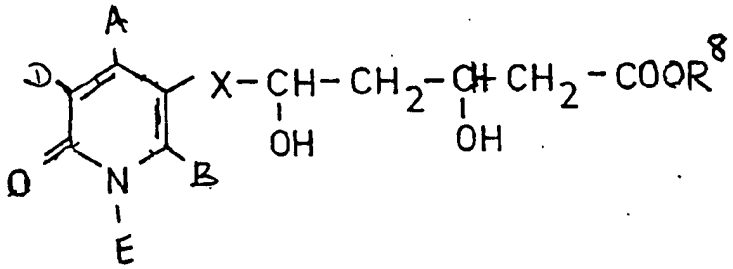
(α)



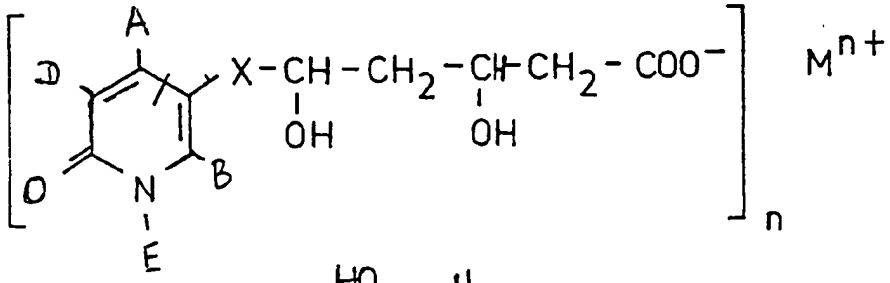
(I)



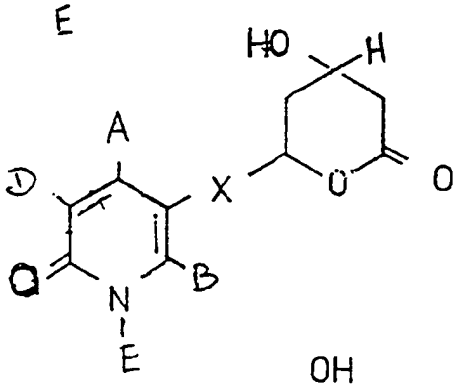
(Ic)



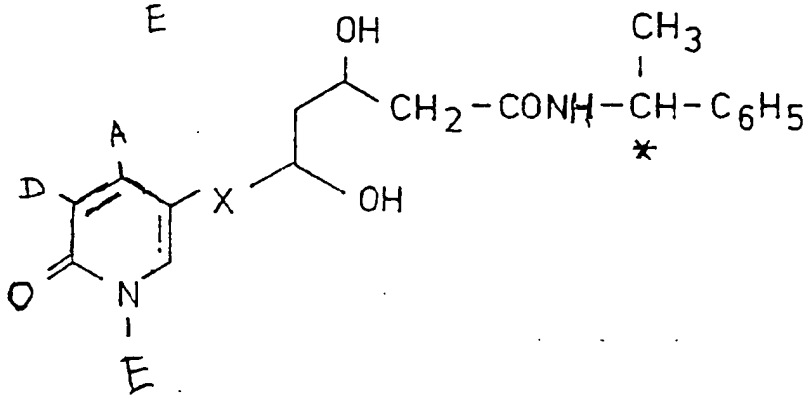
(Id)



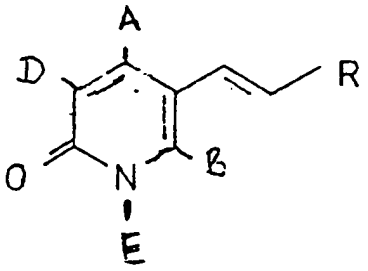
(Ie)



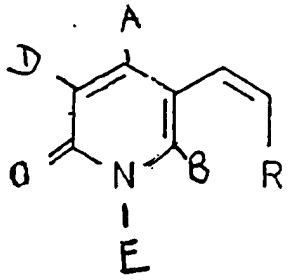
(If)



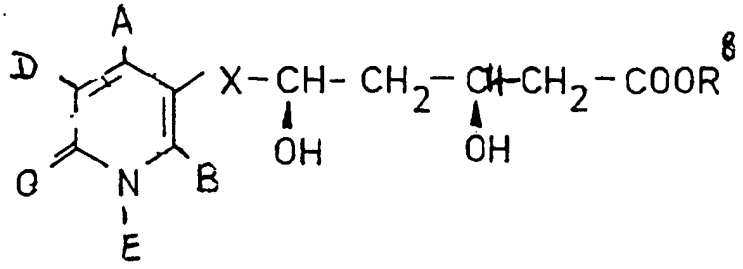
(Ig)



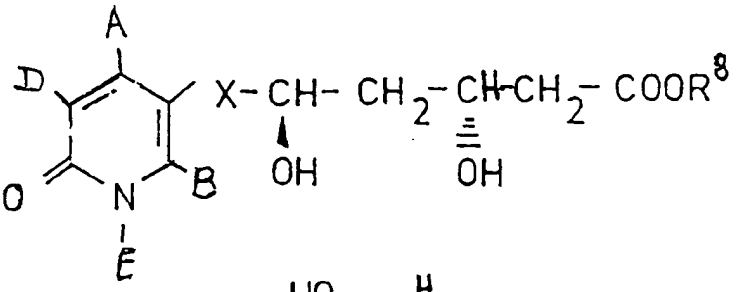
(II)



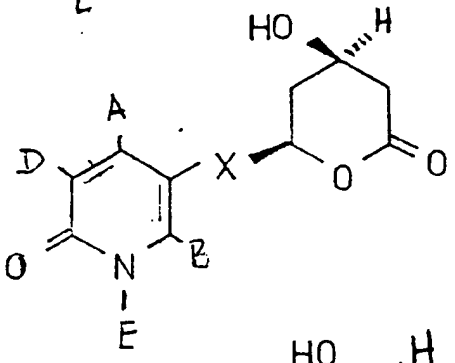
(III)



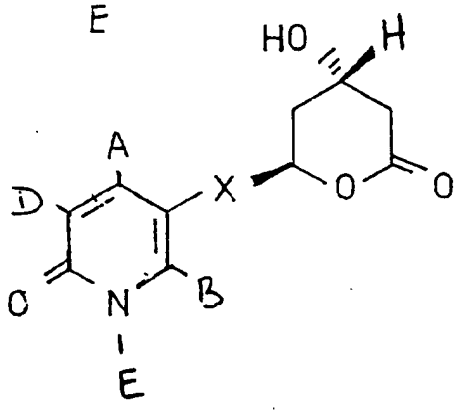
(IV)



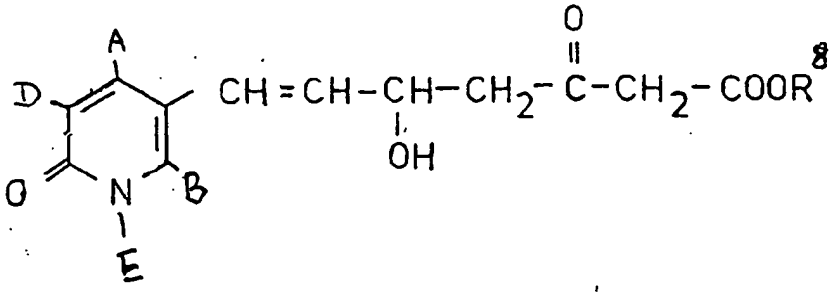
(V)



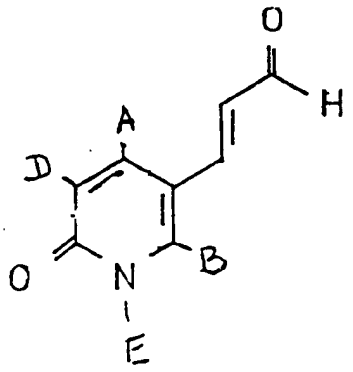
(VI)



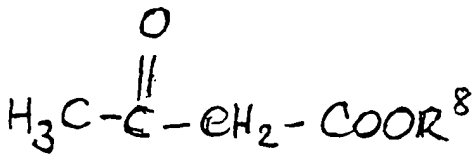
(VII)



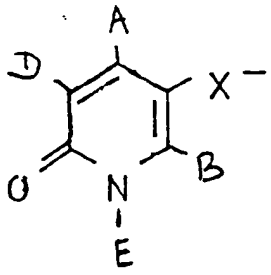
(VIII)



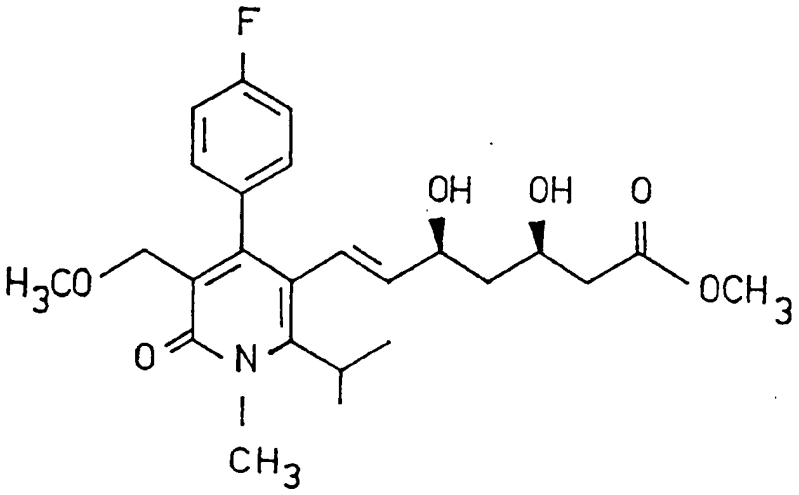
(IX)



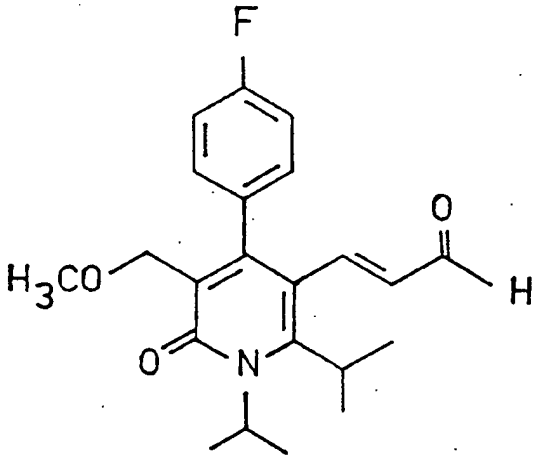
(X)



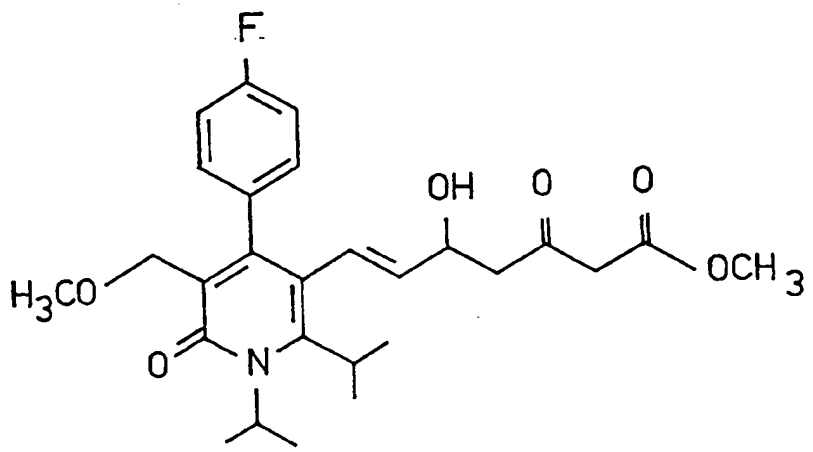
(c)



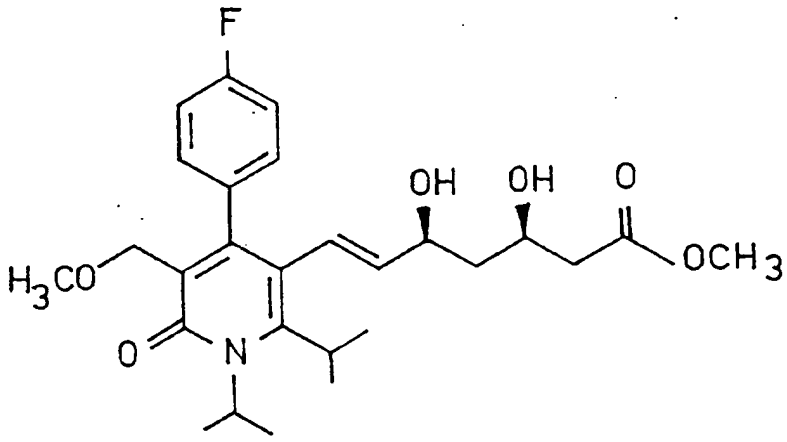
(17)



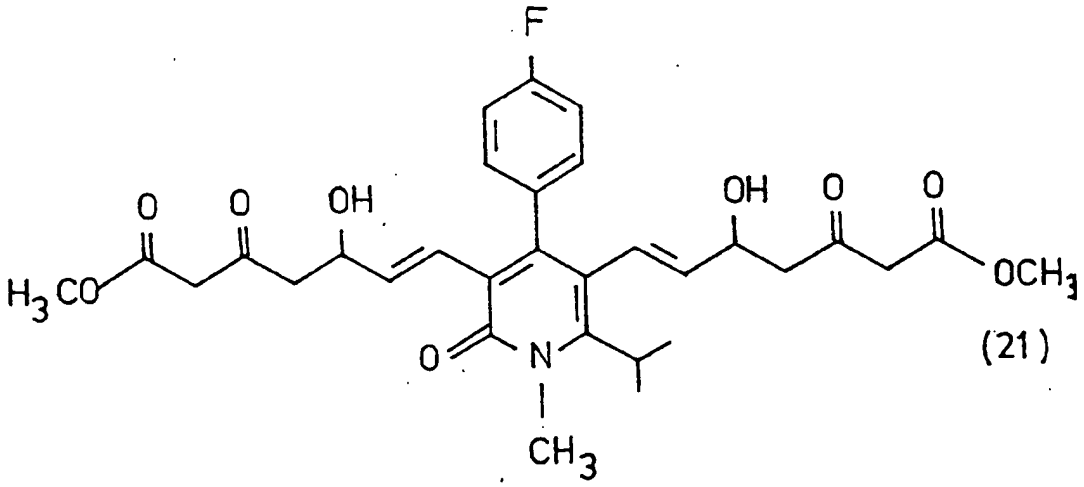
(18)



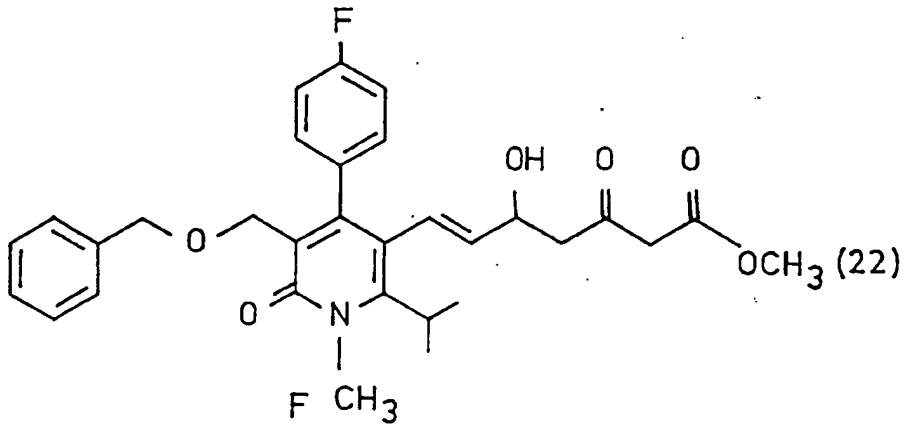
(19)



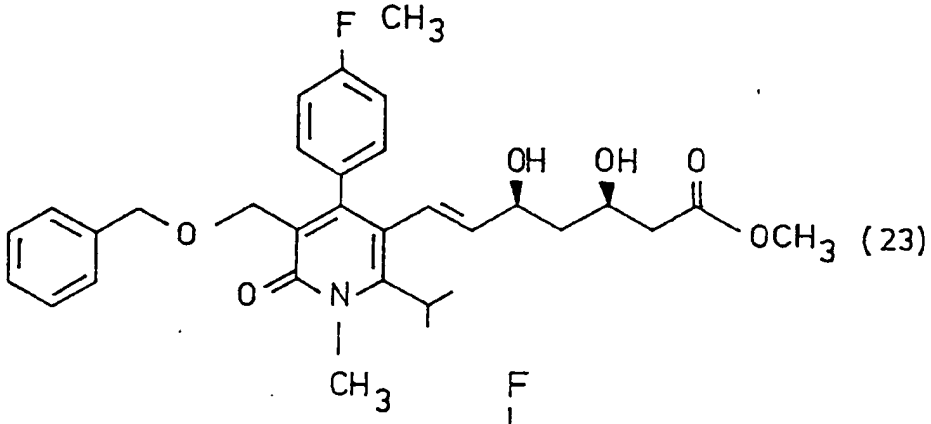
(20)



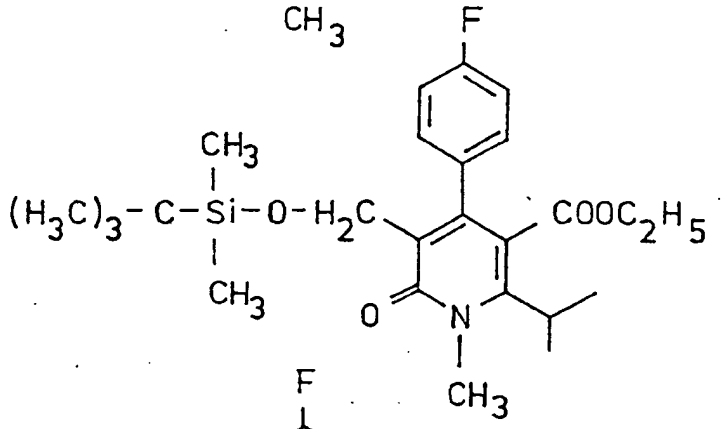
(21)



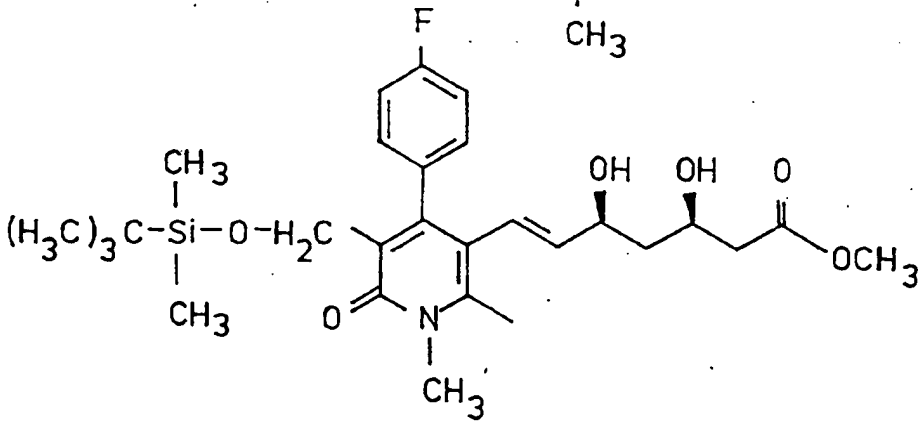
(22)



(23)

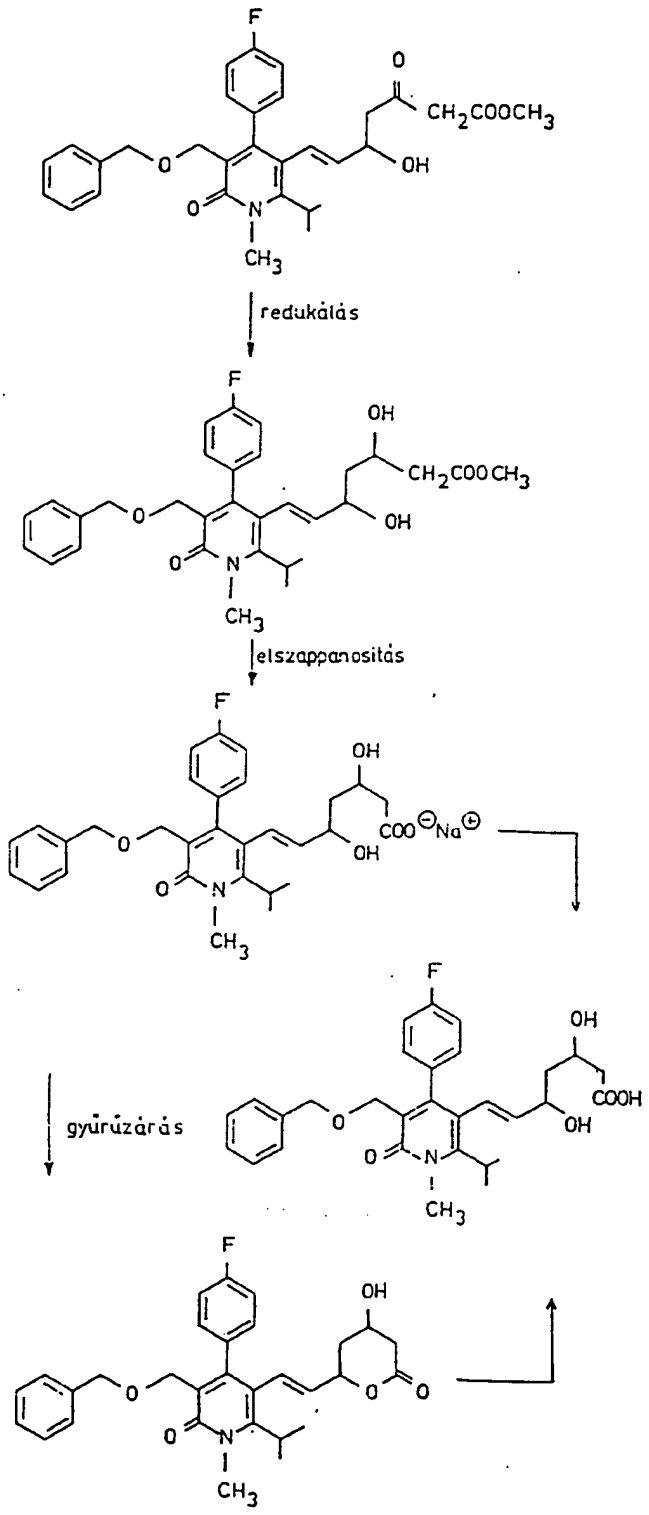


(24)

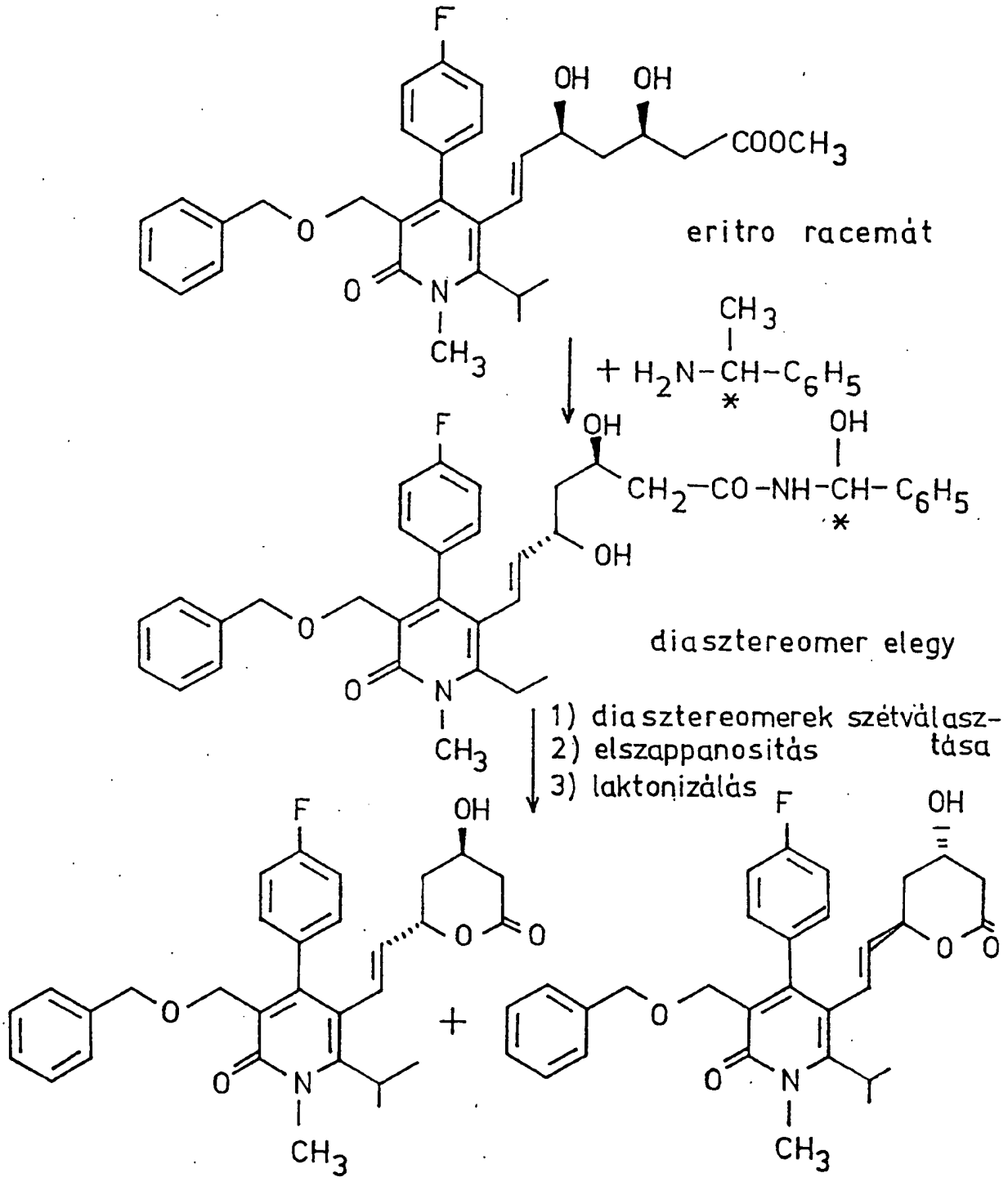


(25)

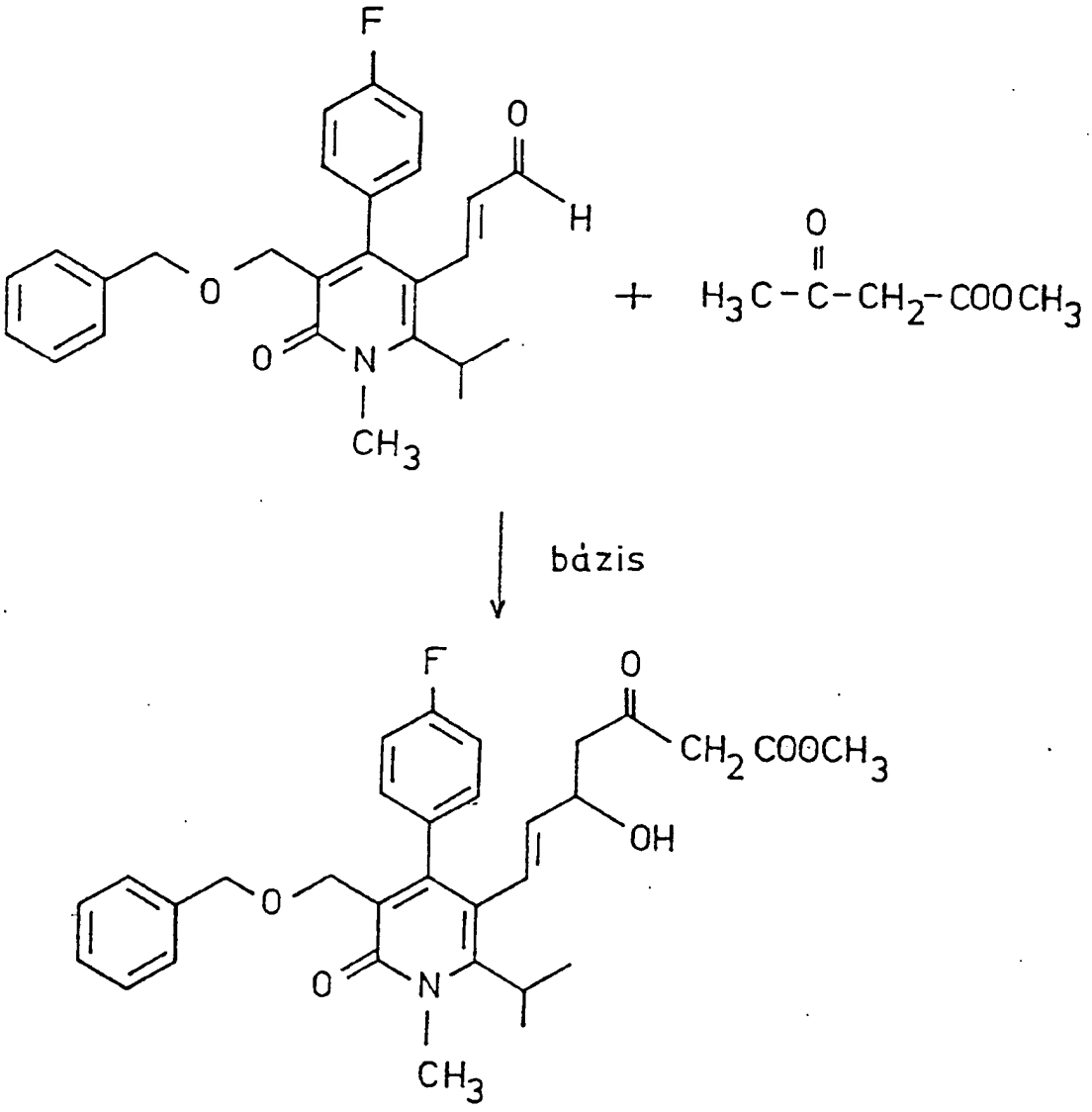
A reakcióvázlat



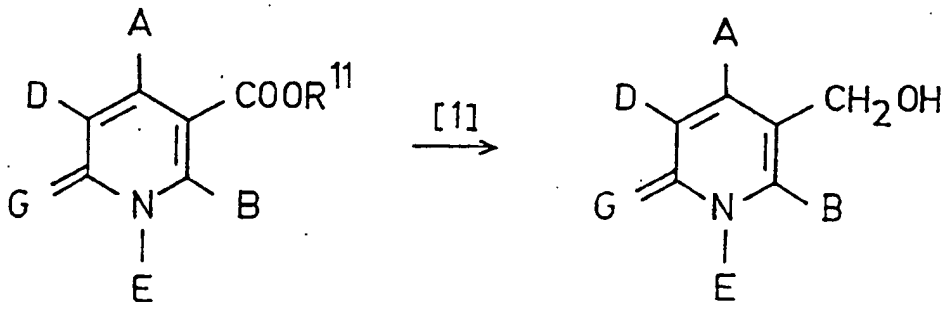
B reakcióvázlat



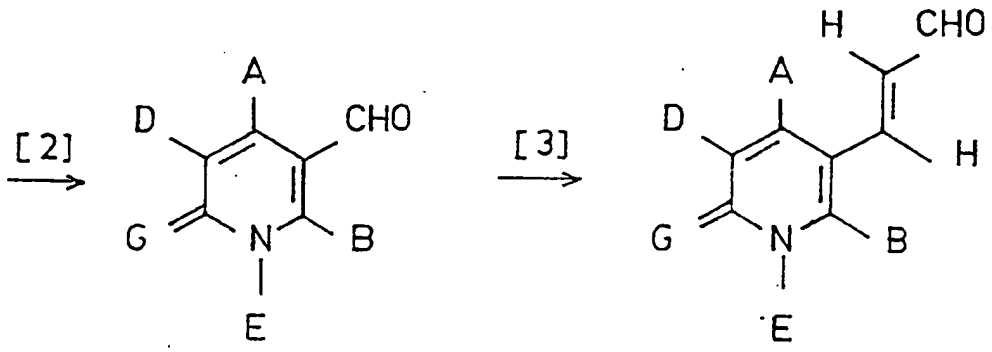
C reakcióvázlat



D reakcióvázlat

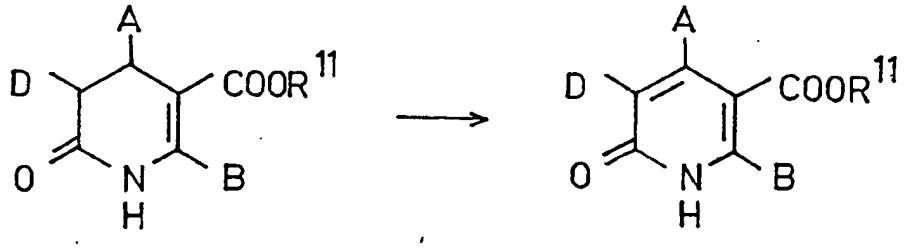


(XI) (XII)



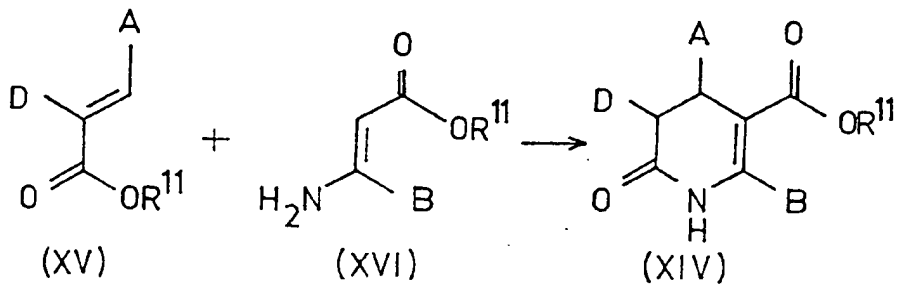
(XIII) (IX)

E reakcióvázlat

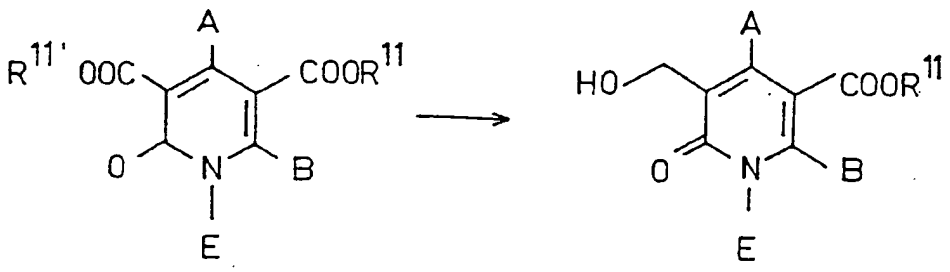


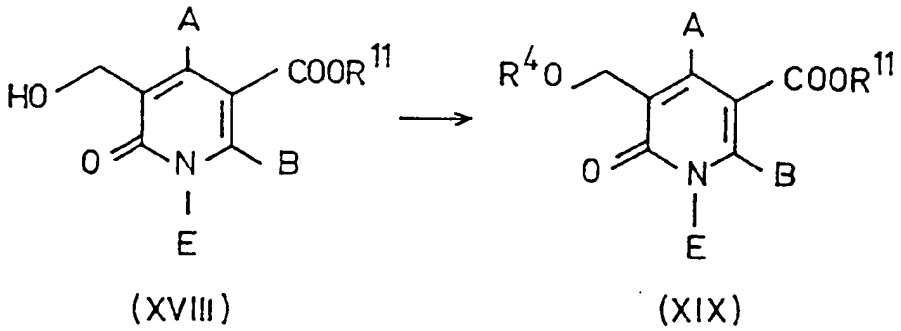
(XIV) (XI)

F reakcióvázlat



G reakcióvázlat





Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Gyurcsekné Philipp Clarisse osztályvezető
ARCANUM Databases – BUDAPEST